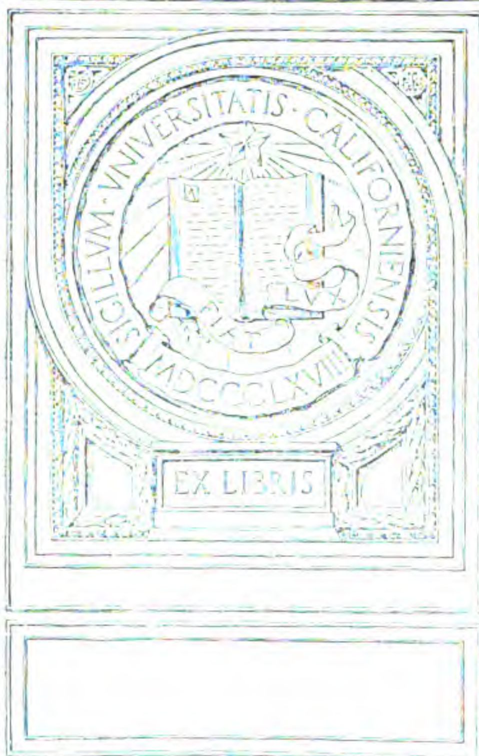



SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. R. BOEHM,
PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN MARBURG.

DR. EDWIN KLEBS,
PROF. DER PATHOLOG. ANATOMIE IN ZÜRICH.

DR. B. NAUNYN,
PROF. DER MEDIC. KLINIK IN KÖNIGSBERG.

DR. O. SCHMIEDEBERG,
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG.

SIEBZEHNTER BAND.

MIT 21 HOLZSCHNITTEN UND 7 TAFELN.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1883.

Inhalt des siebzehnten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 10. Mai 1883).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 17. Juli 1883).

Fünftes Heft
(ausgegeben am 5. September 1883).

Sechstes Heft

(ausgegeben am 20. November 1883).

I.

Weitere Beiträge zur Geschichte der Tuberculose.

Von

E. Klebs.

(Hierzu Tafel I—III.)

Nachdem ich im Jahre 1875 gezeigt hatte, dass die Tuberculose bei Thieren nicht allein durch die Uebertragung tuberculöser Gewebsbestandtheile hervorgebracht werden könne, sondern auch durch cultivirte Substanzen, welche von den Körperbestandtheilen des kranken Thieres nichts mehr enthalten konnten, stellt sich hier die weitere Aufgabe, die Folgen des Infectionsprocesses, welcher nach diesem Resultate nur als ein parasitärer aufgefasst werden konnte, in ihren ersten Anfängen im Thierkörper, sowie die Art der Reaction des letzteren in diesem Stadium des Processes genauer zu untersuchen. Namentlich schien mir diese Aufgabe wichtig zu sein mit Rücksicht auf die unzweifelhaft häufig vorkommende Heilung des Processes, welcher bei der weiteren Verbreitung der Infectionserreger im Menschengeschlecht wie im Thierreiche sonst wohl noch gewaltigere Ausbreitung erreicht haben würde, als dieses leider schon in der gegenwärtigen Zeit der Fall zu sein scheint, in welcher, wenigstens in grösseren Städten und an dem zu Gebote stehenden Leichenmaterial mindestens 25 pCt. aller Leichen die deutlichen Spuren dieses Processes an sich tragen und die Hälfte derselben (12,5 pCt.) den Folgen des Processes erlegen sind. Ich hoffte ferner durch das Studium der ersten Anfänge der Impftuberculose auch einen tieferen Einblick in die morphologischen Verhältnisse des Parasiten gewinnen zu können.

Nachdem diese nun weiter mitzutheilenden Untersuchungen im Wesentlichen abgeschlossen waren, erschien die bedeutsame Arbeit von Robert Koch, welche durch eine grosse Reihe gelungener Versuche die zuerst von mir festgestellte Thatsache der indirecten

Uebertragbarkeit der Tuberculose durch gewisse Pilzculturen im weitesten Maasse bestätigte; indem diese Arbeit dagegen andere als die von mir gesehenen Formen von Organismen als die eigentlichen Träger der Infection bezeichnete, erschien es geboten, die Frage der Morphologie der Tuberkelorganismen neuerdings einer Revision zu unterziehen oder wenigstens meinen Standpunkt gegenüber dieser Frage klar zu legen. Ich beginne mit dieser Auseinandersetzung, welche bei der gegenwärtigen Sachlage im Wesentlichen nur einen kritischen Charakter haben kann.

I. Die Tuberkelorganismen.

Die Differenzen, welche bezüglich der morphologischen Verhältnisse der Infectionsträger der Tuberculose zwischen Koch und seinen Vorgängern bestehen, beruhen hauptsächlich darauf, dass der erstere durch eine eigenthümliche Färbungsmethode in den Tuberkeln die constante Anwesenheit einer eigenthümlichen Art von kleinsten Stäbchen nachweisen konnte, welche er, da dieselben bisweilen einzelne feinste Körnchen enthalten, als sporenbildende Bacillen bezeichnet. Aehnliche, nur etwas grössere Bildungen hatte auch früher schon Aufrecht als wesentliche Bestandtheile der Tuberkel angesprochen, sowie ich selbst bereits in meiner ersten Mittheilung das Auftreten von kleinen Stäbchen in meinen Culturen beobachtet hatte. Ich selbst musste es vorläufig unentschieden lassen, ob dieselben eine Verunreinigung der Culturen darstellen oder eine specielle Beziehung zur Tuberkelerzeugung besitzen. Doch neigte ich mich der ersteren Anschauung zu, die ich auch jetzt noch nicht für widerlegt halte, dass feinste, theils unbewegliche, theils auch beweglich werdende Körperchen, die ich als Mikrokokken bezeichnen musste, den wesentlichsten Antheil an dieser Function besitzen. Die überwiegende Masse dieser letzteren Formen, welche man sowohl in den am Lebenden exstirpirten scrophulösen Lymphdrüsen, sowie bei acuter Miliartuberculose in ganz frischen Leichentheilen vorfindet, nöthigte zu dieser Schlussfolgerung. Es bleibt nunmehr die Frage übrig, zu entscheiden, ob diese beiden Bestandtheile zusammen genommen, oder welcher von beiden als der eigentliche Träger der Infection zu betrachten ist. Die Constanz des Auftretens der Stäbchen in den natürlichen Tuberkeln, sowie in den Culturen Koch's lässt noch eine andere Deutung zu, welche nur auf dem Wege weiterer Untersuchung widerlegt werden kann. Zunächst darf nicht vergessen werden, dass, wie Koch selbst zugibt, und wie aus seinen vielfach demonstrirten Präparaten einem jeden Beobachter einleuchten muss, der sich nicht

blos auf die Betrachtung eines einzelnen Gesichtsfeldes beschränkt, dass die Koch'schen Stäbchen auch in kräftig vegetirenden Tuberkeln keineswegs gleichmässig verbreitet vorkommen. In Koch's eigenen Präparaten vermisst man dieselben oft selbst in denjenigen Bestandtheilen, welche Koch selbst geneigt ist, als den eigentlichen Sitz derselben zu bezeichnen, den Riesenzellen. An anderen Stellen kommen sie wiederum sehr massenhaft vor, auch innerhalb der kleinzelligen Wucherungen des Tuberkels und ist bis jetzt durchaus keine bestimmte Beziehung zwischen der Vertheilung derselben und dem progressiven Wachsthum, sowie ihrer Neubildung in den Geweben erkennbar, in der Weise etwa, wie wir das Microsporon septicum sich in den Geweben in grösserer Menge anhäufen sehen, bevor es zur Eiterbildung daselbst kommt.

Ferner liegen noch keine entscheidenden Thatsachen dafür vor, dass diese Stäbchen wirklich als Organismen angesprochen werden dürfen. Ihre Vermehrung in den Culturen wäre auch dann sehr wohl verständlich, wenn es sich etwa um Krystallbildungen handelte, wogegen weder ihre Färbbarkeit in alkalischen Anilinfarbstoffen, noch ihre gleichmässige Grösse als contradictorische Eigenschaften angeführt werden könnten. Wichtiger allerdings wäre in dieser Beziehung der Nachweis der Sporenentwicklung, wenn nicht auch hier die ausserordentliche Kleinheit des Objectes und das, wie es scheint, auch ausserordentlich seltene Vorkommen dieser Bildung an Täuschungen denken liessen, welche etwa durch die Anlagerung ungelöster Farbstoffpartikelchen an Stäbchen hervorgebracht wären.

Für die Bedeutung dieser Stäbchen als alleiniger Träger tuberculöser Infection würde nur der gelungene Versuch entscheidend sein, mittelst reiner Uebertragung derselben Tuberculose zu erzeugen. Zwar die Koch'schen Angaben behaupten diesen Nachweis geliefert zu haben, allein eine directe Untersuchung der nach Koch'scher Vorschrift angestellten Culturen auf Eiweisscoagulum, welche zur Entstehung genau derselben weisslichen, schüppchenförmigen Auflagerungen führte, wie sie Koch beschreibt, hat mir constant gezeigt, dass neben diesen Stäbchen regelmässig eine feinkörnige Masse vorhanden ist, in welche die Stäbchen eingebettet sind. Die gleiche Zusammensetzung ergab die mikroskopische Untersuchung einer mir selbst von Koch gütigst übergebenen Cultur. Die körnige Einbettungsmasse der Stäbchen verdeckt die letzteren im frischen, nicht gefärbten Präparate vollständig, welche erst auf Färbungen mit Gentiana auch ohne Alkalizusatz hervortreten, während die Körnermassen ungefärbt bleiben.

Ich will aus diesen Thatsachen keineswegs den Schluss ziehen, dass die Koch'schen Stäbchen nicht als integrirende, organisirte Bestandtheile der Tuberkelorganismen zu betrachten seien, dagegen halte ich es für nothwendig, zu verlangen, dass dieser Beweis geliefert werde, bevor wir sie mit Koch als den einzig wesentlichen Bestandtheil der die Tuberculose erzeugenden Organismen betrachten dürfen. Diesen Nachweis zu bringen, muss wohl in erster Linie ihrem Entdecker überlassen werden. Keineswegs aber kann gegenwärtig schon davon die Rede sein, aus der Anwesenheit dieser Bildungen im Sputum, deren organisirte Natur nicht einmal feststeht, die Diagnose der Tuberculose während des Lebens sicherer zu stellen, als dieses durch die Betrachtung der gesammten Störung, sowie der Organveränderungen bis dahin möglich war.

Obwohl es nicht meine Absicht ist, auf diese Frage hier näher einzugehen, so vermag ich doch als Beiträge zu derselben einige Beobachtungen anzuführen, welche ich lange vor den Koch'schen Arbeiten mit Hinblick auf die erste Tuberkelentwicklung im Körper angestellt habe. Es bieten sich für die Lösung dieser Aufgabe zwei Wege dar, einmal die directe Beobachtung miliarer Tuberkel unter Bedingungen, welche die Entwicklung dieser Organismen fördern, während sie die Verunreinigung mit andersartigen ausschliessen; sodann die Beobachtung solcher Gewebe von Impfthieren, in welchen, indem eine fortschreitende Entwicklung der Tuberculose stattfindet, an der Grenze zwischen gesundem und erkranktem Gewebe eine Zone vorhanden sein muss, in welcher nur die Ansiedlung von Organismen stattfindet, die reactiven Veränderungen des Gewebes dagegen vollständig fehlen.

Die zweite Methode habe ich zuerst zur Ausführung gebracht und in zahlreichen Versuchen während der Jahre 1875—1877 benutzt. Theils wurden Meerschweinchen und Kaninchen schon wenige Tage nach der Impfung in die Bauchhöhle untersucht, theils auch in späterer Zeit, nachdem Tuberkeln gebildet waren. Das Augenmerk wurde hierbei jenen Stellen vorzugsweise zugewendet, an welchen erfahrungsgemäss die erste Entwicklung der Tuberkel stattfindet, und die Bahnen, in welchen von diesen Stellen aus die Tuberculose vorwärts schreitet. Wie ich schon in meiner ersten Arbeit über Impftuberculose, in welcher ich zuerst die Bauchhöhle als Impflocalität verwendete, nachgewiesen, entstehen hier die ersten Zellablagerungen in den fetthaltigen Gefässscheiden; die Rundzellen verdrängen mehr und mehr die Fettzellen und es bilden sich spindelförmige Anhäufungen um die Gefässe, zumal an den Theilungsstellen

derselben. Eine Abbildung dieser Veränderungen, welche noch aus der Berner Zeit herstammt und von Dr. Strasser nach dem Präparate gezeichnet ist, gebe ich in der Fig. 2, Taf. I. Dieselbe stammt von einem Meerschweinchen her und treten hier innerhalb der fein durchbrochenen, netzartigen, omentalen Grundsubstanz die mit Knoten besetzten Gefässverzweigungen besonders schön hervor. Nach späteren ähnlichen Versuchen kann ich noch hinzufügen, dass über den Knoten regelmässig das Endothel fester haftet und häufig verdickt ist durch Vermehrung seiner zelligen Elemente, in ähnlicher Weise, wie ich dieses schon an dem angeführten Orte für die Endothelauskleidung der Lymphgefässe des Diaphragma angegeben hatte. Ferner ist aber noch hinzuzufügen, dass auch ausserhalb der Gefässbahnen ganz gleichartige Verdickungen im omentalen Endothel von Impfthieren vorkommen, unter denen im Bindegewebe die ersten Anfänge der tuberculösen Rundzellenanhäufung sich vorfinden. Ich bin deshalb der Meinung, dass bei der Implantation der Tuberkelorganismen in die Bauchhöhle oder in die Endothelialräume überhaupt die reactiven Gewebsveränderungen im Endothel beginnen und erst secundär auf die fixen Bindegewebszellen fortschreiten. In der Umgebung der Gefässe liefert dann die Emigration weisser Blutkörperchen ein weiteres und reichlicheres Material für die Bildung des Tuberkelgewebes.

Figur 3, Taf. I, stellt ein späteres Stadium der Impftuberculose dar, und zwar vom Kaninchen, bei welchem die perivasculären Knoten eine ungewöhnliche Weiterentwicklung erlangt haben, längs einzelner Gefässstränge (in der Zeichnung die rechte Seite) dicht aneinander gereihte, gelbliche, spindelförmige Anschwellungen bilden. Von diesen Gefässen aus zweigen sich andere ab, welche nur kleinere Knotenbildungen tragen und allmählich in solche Gefässzweige übergehen, welche für die Betrachtung mit blossem Auge oder bei schwachen Vergrösserungen gänzlich frei zu sein scheinen.

Betrachtet man diese letzteren Theile mit stärkeren Vergrösserungen, so gewahrt man alsbald auch hier eine Reihe ganz bestimmter, charakteristischer Veränderungen, welche in Fig. 1, Taf. I nach einem frischen in einer Culturkammer mit etwas Eiweiss eingeschlossenen Präparate gezeichnet sind. Zu beiden Seiten der Gefässe, von denen ein solches mit zarter Wandung versehenes, weites Capillarrohr von rechts nach links das abgebildete Gesichtsfeld durchzog, befindet sich eine grosse Anzahl, gewöhnlich etwas eckiger Haufen von ziemlich groben Körnern, welche, oberflächlich gelagert, wahrscheinlich als veränderte Endothelien angesprochen werden müssen, obwohl die

Kerne in denselben gewöhnlich nicht hervortreten. Deutlich dagegen erkennbar sind die den Bindegewebsbalken angelagerten und in die Lücken zwischen denselben hineinragenden grossen ovalen Kerne der eigentlichen Bindegewebszellen. Die grobkörnigen Inhaltsmassen der endothelialen Elemente bestehen zum Theil wenigstens nicht aus Fett, da sie bei Behandlung mit absolutem Alkohol und Aether nicht zur Lösung gebracht werden können.

In der Zone dieser Veränderung, welche, wie gesagt, sich ausschliesslich an der Grenze der mit Tuberkeln besetzten Gefässbahnen vorfindet und auf die Nachbarschaft der einzelnen Gefässe beschränkt ist, findet sich nun ferner gewöhnlich ein anderes Element, welches in höchstem Maasse unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nehmen muss. Es sind dies kleine Gruppen von ausserordentlich zarten und feinen Körnchen, welche trotz ihrer geringeren Grösse vermöge ihres stärkeren Lichtbrechungsvermögens viel schärfer hervortreten, als die groben Körner der Endothelien. Sie sind meistens den Bindegewebsbalken unmittelbar aufgelagert und erfüllen die spitzen Enden der grösseren länglichen Spalträume, die kleineren derselben auch gänzlich, spindelförmige Figuren darstellend. In der Figur finden sich zwei solcher Gruppen zu beiden Seiten des Gefässes. Die Körnchen in denselben sind regelmässig gelagert in ziemlich weiten Abständen und nehmen keinen Anilinfarbstoff an. (Akalische Anilinfarbstoffe wurden damals, als diese Präparate untersucht wurden, im Jahre 1877, selbstverständlich nicht in Anwendung gebracht. Doch zeigt die erwähnte Reaction, dass es sich nicht um Plasmakörper handelt, welche sich allerdings auch, bisweilen sogar in sehr reichlicher Menge, in dem Omentum der Impfthiere vorfinden.)

Ausser diesen unbeweglichen Körnerhaufen enthält, wie ich schon im Jahre 1875 mittheilte, eine jede Tuberkelmasse, auch wenn sie älteren solchen Herden entnommen ist, die gänzlich frei sind von entzündlichen Beimischungen und die offenbar lange als unwirksame Fremdkörper in den Organen, z. B. im Gehirn abgelagert sind, in Zerzupfungspräparaten regelmässig grosse Massen feinster Körnchen, welche, in geeigneter Flüssigkeit isolirt, so namentlich im Serum oder in der Flüssigkeit der vorderen Augenkammer des gleichen Thieres lebhafte Bewegungserscheinungen zeigen, welche durch Erwärmen auf etwa 50 ° C. zum Stillstande gebracht werden können, demnach wohl als organische Bewegungen betrachtet werden müssen. Stäbchenförmige Körper sind mir, soweit meine Aufzeichnungen reichen, in solchen Präparaten nicht vorgekommen. Ich bemerke ausdrücklich, dass ich nur solche Objecte zur Untersuchung benutzt habe,

welche als ganz reine, nicht complicirte Tuberkelbildungen betrachtet werden konnten. So finde ich eine Reihe von Versuchen notirt, in denen am 12. April 1877 ein isolirter Tuberkel von Erbsengrösse aus dem Pons eines Mannes den Ausgang bildete. Das erste der geimpften Meerschweinchen wurde 8 Tage nach der Impfung, am 20. April, sterbend vorgefunden und getödtet. Sein Körpergewicht war constant gesunken von 789 Grm. auf 550. Der Gesammtverlust betrug 235, beinahe 1/3 des ursprünglichen Gewichtes. Die Gewichtsverluste der einzelnen Tage erreichten die Höhe von 35 Grm., der geringste Verlust, am ersten Tage, betrug 16 Grm. Bei der Section fanden sich nur an der Verletzungsstelle des parietalen Peritoneums (Injection der mit Wasser verriebenen Tuberkelmasse vermittelst einer Pravazspritze) leichte entzündliche Veränderungen, Vergrösserung der fixen Bindegewebszellen, sehr wenige Wanderzellen, in den Endothelien stellenweise Fetttröpfchen, das Fettgewebe etwas atrophisch, an einzelnen Stellen im Omentum geringe perivasculäre Zellenanhäufung, alle übrigen Organe, auch das Zwerchfell, vollkommen frei. Dagegen erstreckte sich von der Einstichsstelle ein Lymphstrang, welcher sich gegen die Leistengegend hin zog und am Eingang des kleinen Beckens zwei geröthete und geschwellte Lymphdrüsen, die von grauen Flecken durchsetzt sind, enthält.

Man sieht, beiläufig bemerkt, bereits in diesem Falle, dass eine eigentliche und vollkommene Latenzperiode, wie man sie nach den Versuchen Cohnheim's am Auge annehmen konnte, doch nur scheinbar besteht, ein Resultat, das in unseren weiteren Untersuchungen durchweg Bestätigung findet.

In diesem Falle wurde hauptsächlich das Blut der Untersuchung unterworfen, welches in frisch ausgezogene Glasröhrchen eingeschlossen wurde. Es fanden sich am folgenden Tage neben zackigen Blutkörperchen solche von runder Gestalt und Mikrozyten; die letzteren zum Theil gruppenweise gelagert, von 2—4 μ Durchmesser und an ihrer Oberfläche besetzt mit zum Theil kleinsten, beweglichen Körperchen. Ich konnte weiterhin an Präparaten dieses Blutes, welche in lufthaltigen Glaskammern eingeschlossen waren, die gleiche Einwirkung dieser Organismen auf die rothen Blutkörperchen beobachten, wie ich sie früher bei den monadistischen Formen gesehen hatte; die rothen Blutkörperchen werden, indem die beweglichen Blutkörperchen an ihren scharfen Rand sich ansetzen, deformirt, indem mehr oder weniger lange Fäden aus ihrer Substanz herausgezogen werden. Nachdem dieselben abreissen, stellen sie kleinste kugelige Mikrozyten dar, welche von dem noch anhaftenden Körperchen nicht selten lebhaft

bewegt werden. An den folgenden Tagen vermehrten sich diese Körperchen und nahm die Zerstörung der rothen Blutkörperchen entschieden zu.

Ein zweites Meerschweinchen, welches zu gleicher Zeit und mit derselben Masse geimpft ward, wurde am 2. Mai todt vorgefunden. Das Gewicht desselben war in 20 Tagen von 703 auf 424 Grm., also um 279 Grm., d. i. mehr als den 3. Theil des Gewichtes zurückgegangen. In den ersten 8 Tagen nach der Impfung betrug der Gewichtsverlust nur 168 Grm., also bedeutend weniger, als bei dem Vergleichsthiere. Der procentische Gewichtsverlust beträgt in beiden Fällen in den ersten 8 Tagen 23,8 resp. 29,7.

Im zweiten Falle war der tuberculöse Process in der Bauchhöhle bedeutend mehr vorgeschritten. Dieselbe enthielt nur wenig und klare Flüssigkeit. Das Peritoneum war überall glänzend, ohne jede Spur entzündlicher Veränderung; am parietalen Blatt, sowie am Netz eine ungeheure Anzahl durchscheinender grauer Knötchen, nur auf der linken Seite, der Eintrittsstelle entsprechend, ein linsengrosser, käsiger Knoten.

Ich führe aus dem Protokoll folgenden Passus wörtlich an: „Die kleinsten Knötchen im Omentum bestehen nur aus wenigen, oft bedeutend vergrösserten, endothelialen Elementen mit mehreren Kernen, im Centrum kleine, einkernige Zellen. Zwischen den Zellen ziemlich viel kleine Körnchen von mattem Glanze und frei in der umgebenden Flüssigkeit bewegliche Körnchen".

Von diesem Falle wurden 3 Eier in der schon früher von mir angewendeten Weise inficirt.

Die Eier verbleiben zur Reinigung ihrer Oberfläche mehrere Stunden in einer ziemlich starken Lösung von übermangansaurem Kali, wodurch sie an ihrer Oberfläche stark gelb gefärbt werden. Mit einem geglühten, spitzen Instrumente, einer Scheere oder dgl., wird ein kleines Loch in die Kalkschale gebohrt und durch dasselbe mittelst eines frisch ausgezogenen Glasröhrchens die zur Impfung verwendete Substanz in den Dotter eingeführt, die Oeffnung sodann mit einem Tropfen Siegellack verschlossen und die mit Dinte nummerirten Eier kommen alsdann in den Wärmeschrank bei einer Temperatur von 30—40° C. Es sei schon hier bemerkt, dass nur sehr selten bei diesen Tuberkelimpfungen Fäulnisserscheinungen auftreten, welche übrigens nicht unbedingt die Wirksamkeit der Cultursubstanz aufheben; in den meisten Fällen dagegen wird nur ein grösserer oder geringerer Theil des Dotters in eine gelbe, bröckelige, fast käsig aussehende Masse verwandelt, welche sich als höchst geeignet für die Weiterimpfung der Tuberculose erweist.

Bezüglich der ersten Entwicklungsstadien der tuberculösen Organismen habe ich weiterhin versucht, wie oben angeführt wurde,

natürliche oder durch Impfung erzeugte Tuberkelmassen direct in der lufthaltigen mikroskopischen Kammer zu beobachten. Am besten ist mir dieses gelungen mit Präparaten, welche acuter secundärer Miliartuberculose der Niere entnommen wurden, und zwar von solchen Fällen, in denen der tuberculöse Process ganz rein ohne jede Complication verlief. Als Kammer dienten die ringförmig ausgeschnittenen Objectträger, wie sie Stender u. A. liefern. Zum Verschluss wende ich weiche Paraffinsorten an, die man im Handel erhält, aber auch durch Zusammenschmelzen von härterem Paraffin mit Vaselin herstellen kann. In günstigen Fällen können diese Objecte wochenlang im Wärmschranke bei 30 und 40° erhalten bleiben, ohne dass Fäulnisserscheinungen auftreten. Selbst rothe Blutkörperchen können in solchen Präparaten durch ebenso lange Zeit erhalten bleiben, ein Beispiel liefert die Abbildung (Taf. II, III, Fig. 4), welche von einer geübten, aber in histologischen Dingen vollständig unbewanderten Zeichnerin ausgeführt wurde. Das Detail der Nierensubstanz mit ihren grossen, eckigen Epithelzellen und Kernen entspricht daher nicht völlig den bekannten histologischen Bildern, indem die Abgrenzungen der einzelnen Harnkanälchen nicht gehörig angedeutet sind. Auch die rothen Blutkörperchen sind etwas schematisch wiedergegeben. Längs dem Rande der Nierensubstanz sieht man nun feinkörnige Massen in kolbiger Gestalt hervorgewuchert, welche vielfach deutliche, mehrfache Zonen bilden. Die allmähliche Entwicklung dieser Massen, welche in der vorliegenden Zeichnung dem Ende der 2. Woche entsprechen, wurde natürlich Tag für Tag controlirt. Die Entwicklung begann schon wenige Tage nach dem Einschliessen des Präparates, und zwar ausschliesslich an der Oberfläche desselben. Eine etwas tiefer in demselben liegende Riesenzelle (Fig. 5, Taf. II, III) zeigte dagegen keine Veränderung. Dieselbe erschien während der ganzen Zeit der Entwicklung, wie sie hier abgebildet ist, aus einer feinstreifigen Substanz zusammengesetzt, welche im Körper der Zelle feine, dunkle Striche wahrnehmen liess. Nach den Koch'schen Mittheilungen könnte man daran denken, dass hier feine Stäbchen vorhanden gewesen seien, jedoch habe ich an diesen Bildungen keine Vegetationserscheinungen wahrnehmen können. Auch von diesem Präparate wurden dann weiterhin Eier inficirt, deren Substanz sich bei der Impfung als wirksam erwies.

Um nochmals das Resultat der vorstehend mitgetheilten Untersuchungen zusammenzufassen, so scheint mir bis dahin bezüglich der Natur der die Tuberculose erzeugenden Einwirkungen Folgendes festzustehen:

1. Die Tuberculose ist ein infectiöser Process, welcher durch Organismen erzeugt wird, die ausserhalb des Körpers gezüchtet werden können (Klebs, Koch).

2. Die Tuberkelorganismen bestehen aus einer feinkörnigen Masse, die entweder ruhend in einer gallertigen Grundsubstanz eingeschlossen, ausserhalb oder innerhalb der Gewebe, vorzugsweise in einer an Eiweisskörpern reichen Cultursubstanz zur Entwicklung gelangt. Dieselben bilden in diesem Zustande entweder Ballen oder grössere Gallertstöcke. In diesem Zustande dürften sie wahrscheinlich immer die Koch'schen Stäbchen enthalten, deren Natur als Bacillen noch durch weitere Untersuchungen festzustellen wäre. Ausser dieser ruhenden Form finden sich alsdann noch bewegliche Organismen in Gestalt kleinster kugeliger, vielleicht auch stellenweise stäbchenförmiger Körper in jedem frischen, noch in der Vegetation begriffenen Tuberkel. Dieselben dürfen wohl als Schwärmsporen bezeichnet werden und können, da sie in reichlicher Menge in den Körpersäften vorhanden sind, als die Organe der Verbreitung der Tuberculose innerhalb des Körpers angesehen werden. Im Blut in reichlicher Menge vorhanden, kann durch ihre mechanische Wirkung eine Zerstörung der rothen Blutkörperchen, sowie durch ihre chemische, übrigens noch gänzlich unbekannte Wirkung eine rapide Zerstörung von Körpersubstanz herbeigeführt werden, welche unter enormem Gewichtsverlust und hochgradigster Anämie zum Tode führt, während nur in der Nähe der Impfstelle die ersten Anfänge der Tuberkelbildung wahrnehmbar sind.

Anmerkung. Ich bin in der vorstehenden Darstellung nicht weiter auf die Besprechung der Aufsehen erregenden Arbeiten von R. Koch über Tuberculose eingegangen, als dieses für die Feststellung meiner Anschauung über die Tuberkelorganismen nothwendig war. Bezüglich der historischen Entwicklung der Tuberkelfrage, welche von Koch in seiner ersten Arbeit (Berliner klin. Wochenschr.) nur sehr unvollständig gegeben ist, verweise ich auf eine eingehende Darstellung derselben, welche ich für Eulenburg's Real-Encyklopädie ausgearbeitet habe. Hier kann nur das Bedauern ausgesprochen werden, dass Koch von meinen früheren Arbeiten, welche zuerst das Princip der indirecten, mittelst cultivirter Substanzen vollzogenen Tuberkelübertragung feststellten, keine Erwähnung gethan und überhaupt nur Cohnheim's und seiner Schüler Arbeiten in dieser Frage berücksichtigt hat und zu kennen scheint. Es wäre bedauerlich, wenn die bisher allgemein in der deutschen Wissenschaft gerühmte historische Treue jener oberflächlichen Darstellung der Entwicklung einer Frage Platz machte, die leider in anderen Ländern nur zu sehr Gebrauch ist und über welche wir Deutsche uns nicht selten mit

Recht zu beklagen haben. Ich fühle mich genöthigt, dieses hier um so nachdrücklicher hervorzuheben, als ich gerade Koch's Arbeiten, namentlich ihrer mykologischen Seite, stets meine aufrichtige Bewunderung gezollt habe. Wenn meine jetzige Anschauung über die Tuberkelbacillen Koch's etwas von derjenigen abweicht, welche ich früher, namentlich in Wiesbaden, geäussert habe (Verhandlungen des I. medicin. Congresses in Wiesbaden), so beruht dies, wie schon oben angedeutet, auf der erst später nach Koch's und eigenen Culturpräparaten gewonnenen Ueberzeugung, dass ausser den Stäbchen noch andere Zoogloea- oder Micrococcusbildungen regelmässig in diesen Culturen vorhanden sind. Es fällt hierdurch der scheinbar unerklärbare Gegensatz fort, welcher zwischen meinen und Koch's Befunden damals zu bestehen schien und der mich der grossen Gewandtheit Koch's in allen mykologischen Fragen gegenüber, eher einen meinerseits begangenen Irrthum oder eine mangelhaftere Ausführung der Culturen annehmen liess. Ich bin auch vollkommen überzeugt, dass, wenn Koch ohne die Anwendung von Färbemittel die betreffenden Objecte untersucht, er zu ähnlichen Resultaten gelangen wird wie ich. Ist dem so, so bedarf aber auch die botanische Stellung jener Stäbchen einer weiteren Feststellung und können wir nicht ohne Weiteres annehmen, dass sie die Träger der Infection seien, wenn noch andere Körper als die Stäbchen in den Culturen vorhanden sind.

Noch einen anderen Punkt habe ich hier hervorzuheben. In seinem Vortrage in Wiesbaden führt Koch zwar an, dass ich die Methode der fractionirten Cultur für die Zwecke der Reindarstellung pathogener Organismen eingeführt habe und doch schreibt er sich, wie aus Aeusserungen an anderen Orten, sowie aus mündlicher Mittheilung hervorgeht, das Verdienst zu, feste Nährsubstanzen zu Culturzwecken zuerst angewendet zu haben, in der Absicht, schon beim ersten Beginn der Vegetation die eigentlich wesentlichen Organismen von fremden Verunreinigungen zu trennen. Ich habe bereits anderweitig hervorgehoben, dass auch mir diese Absicht vorgeschwebt habe, als ich diese Methode anwendete. Allein eine sehr wesentliche Bedeutung für die Herstellung von Reinculturen kann ich nach meinen Erfahrungen derselben nicht zuschreiben, indem, wenn makroskopische Verschiedenheiten in den Vegetationen hervortreten, es wohl zweckmässiger sein dürfte, die ganze Cultur zu verwerfen. Keinesfalls aber sichert die Methode gegen die Möglichkeit von Verunreinigungen durch fremde Organismen, welche nur mikroskopisch wahrnehmbar sind. In diesem Falle werden nur in sehr grosser Anzahl und unter allen möglichen Cautelen fortgesetzte Culturversuche zum Ziele führen und dürfte es wohl überhaupt keine Methode geben, welche schon an und für sich absolut sichere Resultate ergibt. Die Behauptung, dass nur in diesem oder jenem Laboratorium wirkliche Reinculturen hergestellt werden könnten, wie sie z. B. von E. Duclaux in seinem sonst ganz verdienstlichen Werkchen „Ferments et maladies“ (G. Masson. Paris 1882) für Pasteur's Laboratorium ausgesprochen wurde, zeugt aber nur für die einseitige Ueberschätzung des einen Forschers gegenüber allen anderen. Wer gewissenhaft diese schwierigen Fragen bearbeitet, wird Erfolge und Misserfolge in gleichem Maasse kennen lernen, und nur sorgfältigste kritische Beurtheilung der Ergebnisse wird vor Irrthümern schützen.

Es wäre gewiss sehr bedauerlich, wenn die allen Menschen innewohnende Neigung zur persönlichen Parteinahme einen Einfluss auf die weitere Entwicklung dieser für die medicinische Wissenschaft sich so glücklich entwickelnden Fortschritte gewinnen würde; noch bedauerlicher, wenn sogar nationalen Vorurtheilen und Antipathien gestattet würde, in diesen Fragen mitzureden.

II. Verlauf der Impftuberculose.

Ein Jeder, der zahlreichere Fälle von Impfungen mit tuberculösen Massen vorgenommen hat, wird wohl die gleiche Erfahrung gemacht haben, wie ich, dass nämlich ab und zu Fälle vorkommen, in denen ein und derselbe Impfstoff, welcher sich sonst als wirksam erwies, ein negatives Resultat ergab, ganz in gleicher Weise, wie dies auch bei den übrigen Impfungen, sowohl mit Rohmaterial als mit Reinculturen vorkommen kann. Die Ursachen eines solchen Misslingens in dem einzelnen Falle können natürlich sehr verschiedenartige sein, sie können auf Fehlern bei der kleinen Operation beruhen, sie können theils aber auch in einer allgemeinen Immunität des Thieres, theils auf einem natürlichen Heilprocesse beruhen. Nur die letzteren Fälle können unser Interesse in Anspruch nehmen, indem sie die Möglichkeit eines unbemerkten oder schwierig bemerkbaren Infectionsprocesses darstellen. Nachdem der tuberculöse Process als ein parasitärer erkannt ist, dürfen wir unsere Aufmerksamkeit nicht blos denjenigen Fällen zuwenden, in denen die Bildung einzelner Tuberkel als Gewebsreaction auftritt, sondern müssen auch jene Fälle berücksichtigen, in denen schwerere oder leichtere Störungen auftreten, ohne dass es zur Tuberkelbildung kommt, oder bei denen die Tuberkel frühzeitig zur Rückbildung gelangen. Einen solchen Fall tödtlich wirkender Tuberkelinfection, bei welcher nur Spuren von Tuberkelneubildung auftraten, während bei mässigerer Einwirkung derselben Substanz und längerer Lebensdauer des Impfthieres die zellige tuberculöse Neubildung zu ihrer vollkommenen Entwicklung gelangt, habe ich bereits oben angeführt. Weiterhin werden wir eine Reihe solcher Fälle kennen lernen, in denen die Tuberkelentwicklung, welche zur Rückbildung gelangt, deutliche anatomische Spuren zurücklässt. Beide Reihen aber liefern uns ein wichtiges Material für das Studium derjenigen Veränderungen, welche durch die Verbreitung der Tuberkelorganismen im Körper hervorgerufen werden. Es ist zu erwarten, dass auf diesem Wege eine genauere Kenntniss dieser sowohl diagnostisch wie therapeutisch bedeutsamen Veränderungen gewonnen werde. Wir hoffen einige, wenn auch noch unvollständige Beiträge hierfür liefern zu können.

Die ersten mit Rücksicht auf diese Verhältnisse angestellten Versuche wurden mit Impfungen der vorderen Augenkammer von Kaninchen vorgenommen, welche Localität sich wegen der genauen Einsicht, die sie schon während des Lebens in das Auftreten und Fortschreiten geweblicher Veränderungen gewährt, günstige Resultate versprach. Indess zeigte sich bald, dass die weitere Resorption des Impfstoffes von dieser Localität aus eine unsichere sei und somit nicht bestimmt auf das Eintreten allgemeiner Erkrankung gerechnet werden konnte. Ich kehrte deshalb zu der von mir ursprünglich benutzten Impfstelle, der Bauchhöhle, zurück, von welcher aus die Weiterverbreitung des Infectionsprocesses mit nahezu absoluter Sicherheit erfolgt.

Für alle diese Versuche, welche eine genauere Kenntniss der Körpervorgänge zum Zwecke hatten, war eine genauere Feststellung der nach der Impfung eintretenden Veränderung nothwendig, als dies bisher, soweit mir bekannt ist, versucht wurde. Die Thiere wurden jedesmal, um den Einfluss zufälliger Uebertragung des Infectionsstoffes zu vermeiden, in Drahtkäfigen isolirt, deren Boden aus einem engen Netze von Messingdraht bestand, welches die gröberen Fäcalmassen zurückbehielt, während der Harn frei in ein flaches, untergestelltes Gefäss abfliessen konnte. In diesen Käfigen erhielten sich die Thiere viele Monate lang, ohne dass sie am Körpergewicht verloren hätten, und nur sehr selten traten, namentlich im heissesten Sommer, andersartige pathologische Störungen auf, welche bei der täglich vorgenommenen Bestimmung des Körpergewichtes und der Körpertemperatur nicht leicht unbemerkt bleiben konnten. Die erstere wurde regelmässig auf einer gut ziehenden Schalenwage vor der morgendlichen Fütterung vorgenommen, während gleichzeitig der Käfig sorgfältig gereinigt wurde. Die Temperaturen wurden mit einem feinen Maximalthermometer mit dünner, cylindrischer Cuvette (Geisler, Casella) gemessen. Für die sorgfältige Ausführung dieser mühsamen Arbeiten bin ich meinen damaligen Assistenten, den Herren Drr. Soyka, Hlava und Töply, zu grossem Danke verpflichtet.

1. Tuberkelimpfungen in die vordere Augenkammer.

Ich führe dieselben in der Reihenfolge an, in der sie angestellt wurden.

I. Versuchsreihe.

1. Am 23. Novbr. 1877 werden 2 Meerschweinchen $14\frac{1}{2}$ C.-Ctm. einer Flüssigkeit (die Herkunft ist im Protokoll nicht angemerkt) mit einer grösseren Pravazspritze in die Bauchhöhle eingespritzt. No. 1 erhält die Flüssig-

keit in nicht filtrirtem Zustande, während im 2. Falle dieselbe, aber vorher durch Filtration durch eine Thonzelle mittelst der Bunsen'schen Luftpumpe von ihren körperlichen Bestandtheilen befreite Flüssigkeit injicirt wurde.

Das erste Meerschweinchen erkrankte schwer und starb schon am folgenden Tage; sein Gewicht verringerte sich von 575—550 Grm., also um 25 Grm.

Die täglich bestimmten Körpergewichte des zweiten ergibt die folgende Tabelle:

23.	November	540	30.	November	540	7.	December	530
24.	⸗	517	1.	December	545	8.	⸗	530
25.	⸗	522	2.	⸗	540	10.	⸗	530
26.	⸗	532	3.	⸗	530	11.	⸗	535
27.	⸗	517	4.	⸗	520	12.	⸗	535
28.	⸗	520	5.	⸗	530	13.	⸗	530
29.	⸗	530	6.	⸗	530	14.	⸗	535

Die Temperaturen wurden in diesem Falle nicht regelmässig gemessen, doch blieben sie im Allgemeinen niedrig, überschritten, soweit gemessen, nicht 39,1 ⁰ im Anus. Das Thier wurde am Schlusse des Versuches zu einer Impfung mit Anthrax verwendet und bot nach seinem Tode keine Spur tuberculöser Veränderungen dar.

Meerschweinchen I zeigte bei der anatomischen Untersuchung in der Peritonealhöhle eine reichliche Menge einer trüben, röthlichen Flüssigkeit, auf einzelnen Darmschlingen kleine Exsudatflocken, im linken Horn des Uterus einen Fötus und 3 leere Placentarstellen. Das Exsudat enthält ausser weissen und rothen Blutkörperchen reichliche Mikrokokken und schwach bewegliche, blasse Stäbchen. In geringer Menge sind dieselben auch in der Amnionsflüssigkeit, sowie im Blute des Fötus vorhanden.

2. Von der Flüssigkeit aus der Bauchhöhle des Meerschweinchen I wurde einem Kaninchen am 25. November 0,1 Grm. in das rechte Auge, 0,3 Grm. in das linke eingespritzt. Es bildeten sich in den nächsten Tagen weissliche Pünktchen auf der rechten Iris neben geringer Trübung der Cornea um die Einstichsstelle. Links starke Secretion der Conjunctiva, Schwellung der Augenlider, starke Hervorwölbung der Cornea, in derselben gleichfalls weissliche Pünktchen, auf der Iris weissliche Flocken und gelbliche Verfärbung in der äusseren Partie. Da das Körpergewicht ziemlich rapide abnimmt, am 5. December von 1900 auf 1695 Grm. gefallen ist, wird das linke Auge exstirpirt.

Die Abmagerung schreitet fort und beträgt am 17. Januar das Körpergewicht nur 1130 Grm., hat demnach in 55 Tagen um 770 Grm., d. h. um 45 pCt. abgenommen. Das Thier, welches am folgenden Tage an den Erscheinungen der Menière'schen Krankheit zu Grunde geht, zeigt keine tuberculösen Veränderungen, sowie auch das Auge nur diffuse entzündliche Veränderungen der Iris und Cornea darbietet. Dasselbe ist auf Taf. I, Fig. 7 abgebildet, zeigt an der Einstichsstelle noch ein weisses, der Iris aufgelagertes Knötchen, welches aber nur aus faserstoffigem Exsudat besteht. Der Process am anderen Auge hat sich vollständig zurückgebildet.

Ein Vergleichsthier, welches an demselben Tage 5 C.-Ctm. derselben Flüssigkeit in die Bauchhöhle injicirt erhielt, ging gleichfalls unter rapidem Gewichtsverlust am 5. Tage zu Grunde.

Auch hier nur geringe peritonitische Erscheinungen.

3. Beimischung der peritonealen Flüssigkeit zu dem Futter von Meerschweinchen brachte keine Veränderungen hervor, vielmehr erhob sich das Körpergewicht der Thiere.

Die vorstehenden Versuche, welche bezüglich der Tuberculose ein gänzlich negatives Resultat ergeben haben, scheinen mir doch bemerkenswerth genug zu sein, um hier mitgetheilt und discutirt zu werden, wie sich aus dem Vergleiche mit der folgenden Versuchsreihe ergibt.

II. Versuchsreihe.

Am 20. November 1877 wird einem weissen Kaninchen in die vordere Kammer des linken Auges durch einen 2 Mm. breiten Einschnitt am oberen Rande der Cornea ein etwa 2 Mm. grosses Stück eines grauen Tuberkels aus einer menschlichen Niere eingeführt. Am folgenden Tage haftet das Knötchen am oberen Pupillarrande und ist die Cornea nur in der Umgebung der Schnittwunde leicht getrübt. In den folgenden Tagen bilden sich geringe Eiterflocken im unteren Quadranten des Pupillarbereiches, die aber bald verschwinden. Schon am 25. November ist der Knoten bedeutend verkleinert und sind die entzündlichen Veränderungen kaum bemerkbar. Am 2. December, am 13. Tage nach der Impfung, wurde Fig. 1, Taf. II aufgenommen. Das Knötchen erscheint als ein grauweisses, kaum 1 Mm. grosses Pünktchen, das von einem dunkler pigmentirten Hof umgeben ist. Die Einstichsstelle wird gekennzeichnet durch eine gekrümmte weisse Narbe.

Erst am 12. December, dem 23. Tage nach der Impfung, treten Erscheinungen frischer Reizung am Auge auf, s. Fig. 2, Taf. I: starke Injection der Conjunctivalgefässe im oberen Quadranten, das Knötchen selbst erscheint mindestens um das Doppelte vergrössert, mehr gelblich gefärbt und nicht mehr so scharf begrenzt. Am 27. Tage (Fig. 3, Taf. I) hat sich die gelbliche Infiltration der Iris, namentlich am freien Rande derselben, noch weiter ausgebreitet und wird nach aussen von derselben eine kleine Gruppe dicht zusammenstehender, kleinster Knötchen wahrgenommen. Am folgenden Tage (Fig. 4, Taf. I) an derselben Stelle zahlreichere Knötchen. Am 31. Tage (Fig. 5, Taf. I) hat sich diese Gruppe noch weiter vergrössert und sind in der nun gänzlich verfärbten Iris im unteren Quadranten gelbe Knötchen von dunklen Pigmentringen umgeben wahrzunehmen.

Die Dilatation der Conjunctivalgefässe hat sich jetzt auch auf die seitlichen Quadranten fortgesetzt und dringen an der Operationsstelle Gefässbüschel tief in das Cornealgewebe ein. Da die Trübung der Cornea und des Kammerwassers an den folgenden Tagen (Fig. 6, Taf. I) allmählich zunimmt, wird, um eine entzündliche Complication möglichst zu vermeiden, das Auge exstirpirt (23. December), um mit dem auf diese Weise gewonnenen Material weitere, neue Versuche zu machen.

Bevor wir auf dieselben eingehen, ist es nothwendig, den Allgemeinzustand dieses Thieres zu berücksichtigen. Dasselbe bleibt in Beobachtung bis zum 17. Januar und zeigt während dieser ganzen Zeit keine Krankheitserscheinungen, im Gegentheil nimmt das Gewicht constant zu und erreicht sein Maximum einen Tag, nachdem die frische Injection der Conjunctivalgefässe aufgetreten ist, welche die Eruption frischer Tuberkel in der Iris begleitete. Alsdann vermindert sich zwar etwas das Gewicht, ohne indess dasjenige des ersten Tages zu erreichen. Auch die Exstirpation des Bulbus übt keinen Einfluss hierauf aus. Die einmal täglich bestimmten Temperaturen erreichen nur an einem Tage 39,4°. Das Thier, welches später zu anderen Versuchen verwendet wurde, erwies sich als vollständig gesund. Die folgende Tabelle gibt die täglichen Gewichte und Temperaturen.

Kaninchen I.

Tag.	Körpergewicht.	Rectumtemperatur.	Zimmertemperatur.	Bemerkungen.
21. XI.	1170	38,7	16	
22. "	1787	38,6	15,5	
23. "	1775	38,7	15,5	
24. "	1825	38,4	15,8	
25. "	1822	38,7	15,9	
26. "	1767	38,9	15,6	
27. "	1820	38,5	15,6	
28. "	1802	38,4	15,8	
29. "	1770	38,8	—	
30. "	1740	38,2	—	
1. XII.	1810	38,5	—	
2. "	1830	39	—	
3. "	1800	38,7	—	
5. "	1775	39,4	16,5	
6. "	1800	39	15,0	
7. "	1815	38,7	—	
8. "	1800	38	—	
10. "	1800	38,9	—	
11. "	1870	38,7	—	
12. "	1850	38,8	—	Knötchen vergrössert, frische Injection der Conjunctivalgefässe. Fig. 2.
13. "	1905	38,8	15,4	

Tag.	Körpergewicht	Rectumtemperatur.	Zimmertemperatur.	Bemerkungen.
14. XII.	1860	39,1	—	
15. „	1850	39,2	15	Leichte wolkige Trübung der ganzen Cornea, gelb-röthliche Verfärbung der Iris in der Nähe des Knötchens.
16. „	1885	39	—	
17. „	1790	38,8	16,5	Auftreten kleiner hellgelber Fleckchen in der Iris neben dem Knötchen (Fig. 3).
18. „	1850	39	—	
19. „	1825	38,7	—	Fig. 4.
20. „	—	—	—	
21. „	1840	38,4	—	Fig. 5.
23. „	—	—	—	Fig. 6. Auftreten von Knötchengruppen im unteren Segment der Iris.
24. „	1825	38,0	—	Exstirpation des linken Auges.
25. „	1750	39,1	—	
26. „	1830	38,4	—	
27. „	1810	37,9	—	
29. „	1800	38,6	—	
31. „	1820	39	—	
2. I. 78.	1835	38,3	—	
10. „	1785	38,6	—	
17. „	1850	—	—	

Es scheint sich aus diesem Versuche zu ergeben, dass die Tuberculose im Auge als ein gänzlich localer Process verlaufen kann, trotz massenhafter Eruption frischer Knötchen, ohne dass das Allgemeinbefinden des Thieres durch denselben im Wesentlichen beeinträchtigt wird. Doch bedarf dieser Satz, wie spätere Versuche des Bestimmtesten erweisen, mannigfacher Einschränkung, indem die Vermehrung und Resorption der Tuberkelorganismen keineswegs immer zur Entstehung der als Tuberkel bezeichneten Gewebsneubildung führt, sondern auch die in die Blutbahn gelangenden Infectionserreger daselbst und in den Geweben zu Grunde gehen können, ohne dass die typische Reaction in Form von Rundzellenhaufen auftritt. Soviel aber dürfte sicher sein, dass die Weiterentwicklung der Tuberkelorganismen, nachdem sie ein gewisses Höhestadium erreicht hat, eine intensive Reizung der Nachbarschaft hervorruft, welche sich zuerst als Gefässdilatation manifestirt. Die lebhafteren Oxydationsvorgänge, welche in Folge der reichlicheren Blutzufuhr auftreten, sind wahrscheinlich als die wesentlichen Hemmnisse der Weiterverbreitung der Organismen zu betrachten.

Im Vergleich mit der ersten Versuchsreihe tritt der typische Charakter des Verlaufes der specifischen, tuberculösen Infection gegenüber derjenigen mit anderen, wenn auch zufällig in einer Tuberkelcultur entwickelten Organismen auf das Deutlichste hervor.

2. Von dem am 23. December exstirpirten Auge des vorigen Thieres wurden weitere Impfversuche vorgenommen. Schon vor der

Exstirpation wurde das Kammerwasser mit einer sorgfältig gereinigten Pravazspritze ausgesogen. Dasselbe enthielt rothe und weisse Blutkörperchen, sowie in äusserst geringer Menge kleine bewegliche, glänzende Kügelchen. Aehnliche waren auch in den lymphatischen Zellen eingeschlossen. Einem noch nicht benutzten Kaninchen No. II wird Kammerwasser von Kaninchen I mittelst einer Pravazspritze in die linke vordere Augenkammer eingespritzt, in die rechte ein Iristuberkel eingeführt, der von der Impfstelle möglichst weit entfernt war. Kaninchen III erhält beiderseits Iristuberkel von Kaninchen I implantirt.

Kaninchen II.

Tag.	Körper-gewicht.	Rectum-temperatur.	Bemerkungen.
24. XII.	1530	37,8	
25. „	1510	38	L. Auge leichte Trü-
26. „	1550	38,2	bung d. Cornea, weiss-
27. „	1540	38,3	licher Belag d. Iris;
28. „	1500	37,9	r. leichte Trübung d.
29. „	1500	38,3	Cornea, welcher das
30. „	1530	38,3	Knötchen anliegt.
31. „	1520	38,3	L. stärkere Trübung
1. I.	1530	38,4	d. Cornea, Klaffen d.
2. „	1495	38,4	Stichwunde.
3. „	1530	38,0	
5. „	1540	39,1	
7. „	1490	38,5	
10. „	1510	38,7	
12. „	1500	38,5	
14. „	1520	38,5	
15. „	1460	38,4	
17. „	1380	39,0	
18. „	1470	38,4	
19. „	1490	38,5	
20. „	1510	38,5	
21. „	1500	38,9	
22. „	1500	38,7	
23. „	1480	38,5	
24. „	1475	38,6	
25. „	1470	38,7	
27. „	1500	38,3	
28. „	1500	38,5	
29. „	1500	39,0	
1. II.	1480	38,7	
2. „	1435	38,5	

Kaninchen III.

Tag.	Körper-gewicht.	Rectum-temperatur.	Bemerkungen.
24. XII.	1890	38,2	
25. „	1870	38,6	Schmale Trübung um
26. „	1870	38,7	d. Hornhautwunde, d.
27. „	1890	38,8	eingebracht. Tuberk.
28. „	1840	38,7	sitzen an der Iris im
29. „	1810	38,8	oberen Quadr. an.
30. „	1790	38,6	Hornhauttrübung bei-
31. „	1859	38,6	ders. geschwunden;
1. I.	1870	38,7	Tuberkel bedeutend
2. „	1780	38,4	verkleinert.
3. „	1860	39,2	
5. „	1800	38,2	
7. „	1762	38,2	
10. „	1790	38,6	
12. „	1830	38,3	R. Injection des Con-
14. „	1700	38,5	junctivalrandes zu-
			nächst d. Impfstelle.
15. „	1665	39,0	L. in d. Iris neben d.
17. „	1640	39,2	Tuberkel zwei kleine
			Knötchen.
18. „	? 1497	38,7	(1597 ?)
19. „	1565	38,5	L. zahlreichere, zer-
20. „	1540	38,5	streute Knötchen der
			Iris; r. Zunahme der
			Trübung d. Cornea.
21. „	1585	39,0	R. trotz d. Trübung d.
22. „	1560	38,3	Cornea bemerkt man
23. „	1550	38,8	jetzt reichliche Kno-
24. „	1530	39,4	tenbildung in d. Iris;
			ebenso l. reichl. Ver-
			mehrung der Knöt-
			chen.
25. „	1575	39,6	Das Thier wird ge-
			tödtet. Section: Gros-
			se käsige Herde zwi-
			schen d. Halsmuskeln
			rechterseits. Käsige
			Herde u. Knoten im

Kaninchen II.

Tag.	Körpergewicht.	Rectumtemperatur.	Bemerkungen.
3. II.	1460	38,5	
6. „	1430	38,7	
8. „	1460	38,3	Kleinste weissliche Fleckchen in der Iris in der Nähe des eingebrachten Tuberkels.
10. „	1430	38,3	
12. „	1445	38,5	
13. „	1440	38,1	
14. „	—	—	Exstirpation des rechten Augapfels.
15. „	1420	38,7	
17. „	1360	38,3	
22. „	1300	38,9	

Kaninchen III.

Tag.	Körpergewicht.	Rectumtemperatur.	Bemerkungen.
			recht. Oberlappen d. Lunge, kleinere der linken.

Leider fehlen die weiteren Notizen über diese Fälle. Die Iris des exstirpirten Auges enthielt reichliche Tuberkelknötchen, während in dem anderen Auge, soweit meine Erinnerung reicht, keine Tuberculose sich entwickelt hatte. Ebenso wurde auch mikroskopisch die Tuberkelentwicklung in den beiden Augen des anderen Kaninchens constatirt.

Die beiden Fälle eignen sich zur Vergleichung bezüglich des verschiedenartigen Verlaufes der Impftuberculose, indem bei Kaninchen II erst am 47. Tage das Auftreten der ersten wahrnehmbaren Veränderungen in der Iris stattfand, während im Falle III schon am 20. und 23. Tage die Tuberkelentwicklung in der Iris bemerkbar wurde. Es ist unverkennbar, dass diese Verschiedenheiten im Verlaufe von der Lagerung des zur Impfung verwendeten Knötchens abhängen. Im Falle II lag dasselbe von der Iris entfernt der inneren Cornealfläche an, während die beiden Knötchen des Falles III unmittelbar der Iris auflagen. Es ergibt sich hieraus, dass dem Eindringen der Tuberkelorganismen von dem implantirten Tuberkel aus in das Gewebe des Impfthieres schon erhebliche Hindernisse bereitet werden durch die dünne Flüssigkeitsschicht des Kammerwassers. Der Vorgang ist ohne Zweifel dahin zu deuten, dass die aus dem implantirten Stück austretenden Organismen entweder im Kammerwasser selbst oder nach ihrem Eindringen in die Gewebe zu Grunde gehen, indem sie daselbst Substanzen vorfinden, welche ihre Weiterentwicklung schädigen. Erst allmählich, wenn eine häufiger wiederholte oder in der Zeiteinheit massenhafte Invasion solcher Organismen stattfindet, werden diese Hemmnisse überwunden. Vielleicht ist auch die in diesem Falle geringere Entwicklung der Gefässerweiterungen der Conjunctiva und die Verringerung der Oxydations-

processe in den benachbarten Geweben als eine wesentliche Förderung der Weiterverbreitung der Tuberculose zu betrachten, welche bei Fall 3 sicher nachgewiesen ist, während sie in Fall 2 bei dem enormen Gewichtsverlust von 230 Grm. nicht wahrscheinlich zu sein scheint. Immerhin ist der Körpergewichtsverlust des Kaninchens III ein bedeutenderer, indem derselbe am Tage seiner Tödtung 315 Grm. beträgt, während Kaninchen II am gleichen Tage erst 60 Grm. verloren hatte.

Die Impfung in die vordere Augenkammer wurde, wie schon bemerkt, als für unseren Zweck nicht besonders geeignet verlassen und zu den im Folgenden mitzutheilenden Versuchen, zu Impfungen in die Bauchhöhle, übergegangen.

2. Tuberkelimpfungen in die Bauchhöhle.

Zu den nachstehenden Versuchen wurden Meerschweinchen, Kaninchen und Tauben benutzt. Wir geben zunächst ein Beispiel des typischen Verlaufes der Impftuberculose bei diesen Thieren.

III. Versuchsreihe.

Zwei gesunde, schon längere Zeit in unseren Ställen gehaltene Meerschweinchen erhielten am 7. Februar 1880 je einen kleinen miliaren Knoten in die Bauchhöhle implantirt durch einen kleinen Einstich, welcher links neben dem Nabel gemacht wird. Die Wunde wird durch Catgut geschlossen. Temperaturmessungen werden 2—3-mal täglich vorgenommen: des Morgens vor dem Füttern der Thiere, welche während der ganzen Zeit in einem Drahtkäfig isolirt blieben, sodann des Mittags und Abends. Das Futter wurde in möglichst gleichmässiger Weise täglich einmal gegeben. Die Wägungen wurden gleichfalls des Morgens vor der Fütterung vorgenommen.

	Meerschweinchen VI.					Meerschweinchen VII				
Tag.	Körpergewicht.	±	Temperatur:			Körpergewicht.	±	Temperatur:		
			Morgs.	Mittags.	Abends.			Morgs.	Mittags.	Abends.
7. II.	435	—	—	39,5	—	425	—	—	40,5	—
8. "	465	+ 30	39,4	39,7	39,5	415	— 10	39,8	40,0	39,4
9. "	448	+ 13	39,9	40,1	39,9	383	— 32	39,5	39,8	39,9
10. "	458	— 20	40,0	40,3	39,7	395	+ 12	40,0	40,2	39,7
11. "	440	+ 12	39,4	40.2	39,7	390	— 5	39,8	40,0	39,7
12. "	445	— 25	39,5	40,0	39,6	390	0	39,3	39,9	39,6
13. "	475	+ 30	39,5	40,1	—	400	+ 10	39,6	40,1	—
14. "	460	— 15	39,3	39,8	—	—	0	39,2	39,9	—
15. "	453	— 7	39,5	40,0	39,3	—	0	39,5	40,1	39,2
16. "	443	— 10	39,4	39,9	39,5	405	+ 5	39,4	39,8	39,5
17. "	445	— 2	39,7	40,0	39,5	410	+ 5	39,4	39,9	39,5

Meerschweinchen VI. **Meerschweinchen VII.**

Tag.	Körpergewicht.	±	Temperatur: Morgs.	Mittags.	Abends.	Körpergewicht.	±	Temperatur: Morgs.	Mittags	Abends.
18. II.	463	+ 18	39,4	39,8	39,4	430	+ 20	39,4	39,9	39,5
19. =	460	— 3	39,3	39,9	39,6	420	— 10	39,3	40,0	39,6
20. =	448	— 12	39,6	40,0	—	405	— 15	39,2	39,9	—
21. =	478	+ 30	39,4	39,9	39,6	—	—	39,5	39,9	39,6
22. =	473	— 5	39,5	40,0	39,6	427	+ 12	39,7	40,1	39,7
23. =	465	— 8	39,4	39,9	39,5	423	— 4	39,8	40,1	39,8
24. =	460	— 5	39,6	40,0	39,5	420	— 7	39,9	42,2	39,8
25. =	460	0	39,9	40,3	39,8	438	+ 18	40,4	40,6	40,2
26. =	438	— 22	36,7	40,3	39,8	405	— 13	40,1	40,5	40,2
27. =	434	— 2	39,7	40,2	39,9	400	— 5	40,0	40,6	40,2
28. =	430	— 4	40,2	40,4	40,0	—	—	40,1	40,5	39,9
1. III.	415	— 15	40,2	40,5	40,1	390	— 10	40 1	40,4	40,0
2. =	405	— 10	40,0	40,4	40,1	390	0	40,1	40,6	40,2
3. =	400	— 5	40,0	40,5	40,0	380	— 10	40,0	40,3	40,0
4. =	370	— 30	39,9	40,4	40,0	360	— 20	39,9	40,5	40,2
5. =	380	+ 10	40,4	40,7	40,4	370	+ 10	40,0	40,4	40,1
6. =	—	0	40,3	40,8	—	370	0	40,0	40,4	—
7. =	—	0	40,3	40,8	40,4	370	0	40,1	40,4	40,1
8. =	375	— 5	40,3	40,8	40,5	375	+ 5	40,0	40,5	40,1
9. =	—	0	40,2	40,9	40,1	365	— 10	40,0	40,5	40,2
10. =	363	— 12	39,5	39,8	39,4	363	— 2	39,9	40,4	40,0
11. =	360	— 3	39,3	39,9	39,6	350	— 13	39,85	40,5	40,0
12. =	378	+ 18	39,5	40,0	39,8	350	0	39,9	40,4	40,1
13. =	—	0	39,7	40,2	39,9	355	+ 5	40,0	40,5	40,1
14. =	370	— 8	40,1	40,4	40,0	355	0	40,0	40,4	40,0
15. =	365	— 5	39,8	40,4	39,9	335	— 20	39,9	40,3	40,0
16. =	360	— 5	39,8	40,5	40,0	338	+ 3	39,9	40,5	40,1
17. =	355	— 5	40,1	40,4	40,2	320	— 18	40,1	40,4	40,1
18. =	—	—	40,1	40,5	40,2	285	— 35	39,9		—

Meerschweinchen VI wurde am gleichen Tage getödtet, an wel- Meerschweinchen VII gestorben war. Die sogleich nach dem Tode vorgenommene Section ergab bei dem ersteren in der Leber eine reichliche Anzahl käsiger, gelber oder gelbrother Knoten, die Milz bedeutend vergrössert, von zahlreichen, stecknadelkopfgrossen Knötchen durchsetzt. An der gänzlich geschlossenen Operationsstelle findet sich eine buchtige, mit käsigen Massen erfüllte Höhle, von welcher aus sich unter der Haut Stränge käsiger Knoten in abnehmender Grösse gegen die Wirbelsäule hinziehen. Ebenso finden sich grosse käsige Knoten, wahrscheinlich Lymphdrüsen, im vorderen Mediastinum. Die Lunge und die übrigen Organe sind frei von Tuberkeln.

Meerschweinchen VII, welches eines natürlichen Todes gestorben, zeigt in der Bauchhöhle einen haselnussgrossen, aus mehreren käsigen Knoten zusammengesetzten Tumor im Dünndarmmesenterium, kleinere Knoten ausserdem ziemlich spärlich. Die Därme sind an

der Operationsstelle angewachsen und von käsigen, zum Theil breiigen Einlagerungen daselbst umgeben. Auf den benachbarten Partien des Mesenteriums miliare Eruptionen bis zu dem vorerwähnten grossen Knoten hin, an dessen Spitze das grosse Netz adhärirt. Im grossen Netz, sowie an der Curvatur des Magens einige erbsengrosse Knoten, keine frische Peritonitis, die Milz bedeutend vergrössert, 3,5 Ctm. lang, 1,8 Ctm. breit und 5,6 Mm. dick. Eine retroperitoneale Lumbaldrüse, erbsengross geschwellt, käsig; Leber vergrössert, von zahlreichen gelblichen Knoten durchsetzt. Nieren und Lungen frei, Bronchialdrüsen etwas vergrössert, aber durchscheinend, in der Milz zahlreiche Knoten bis Millimetergrösse, die grössten kugelig vorspringend, von theils grauer, theils gelblicher Färbung.

Man sieht demnach, dass in diesen beiden Fällen der anatomische Verlauf der Impftuberculose ein ziemlich gleichartiger; es überwiegen grössere, käsige Bildungen, welche vorzugsweise an der Impfstelle entwickelt sind, und von hier aus in einzelnen Strassen sich theils gegen die Wirbelsäule, theils im Peritoneum fortentwickeln; Leber und Milz sind die einzigen Organe, welche zahlreichere und zum Theil kleinere Knoten enthalten. Bei der langen Dauer des Processes (39 Tage) lässt sich wohl annehmen, dass eine partielle Rückbildung stattgefunden hat und prägt sich dieses namentlich deutlich auch in dem Gange der Temperatur- und Gewichtscurve des Meerschweinchens VII aus. Bei demselben sehen wir nach den ersten 10 Tagen, welche ein bedeutendes Fieber und hohen Gewichtsverlust aufweisen, die Temperatur bis beinahe zur Norm absinken, welche nach meinen Erfahrungen bei tiefer Messung im Rectum zu etwa 39° C. angenommen werden kann. Immerhin bleiben auch während dieser Periode relativen Wohlseins hohe mittägliche Steigerungen der Temperatur auffallend, welche 40° erreichen und gegen das Ende dieser 7tägigen Periode sogar überschreiten. Vom 17. zum 18. Tage vollzieht sich ein auffallender Umschlag, indem die Temperatur plötzlich, schon am Morgen, 40,4° erreicht, am Mittage 40,8. Trotzdem hat an diesem Tage das Gewicht nicht unbeträchtlich, um 18 Grm., zum vorhergehenden Tage zugenommen; von jetzt an aber sinkt dasselbe bei hochbleibenden Temperaturen, welche zwischen 39,9 und 40,5° schwanken, fast continuirlich und finden sich nur am 25., 28., 33. und 35. Tage ganz geringe Gewichtszunahmen. Der Gesammtverlust des Thieres beträgt 142 Grm. d. i. 33,4 pCt.

Bei dem Meerschweinchen VI dagegen zeigt die erste Periode, welche 14 Tage dauert, auffallende Gewichtsschwankungen, welche gleichmässig nach beiden Seiten ausfallen und sich um eine Mittel-

lage von 460 Grm. bewegen. Die Temperatursteigerung ist ungefähr die gleiche, wie im vorigen Falle. Alsdann folgt ein rapides und continuirliches Absinken des Gewichts während der nächsten 12 Tage bei steigenden Temperaturen, welche zuletzt tägliche Schwankungen von 39,5—40,5° darbieten. In den weiteren 6 Tagen nimmt das Fieber noch bedeutender zu und bewegt sich die tägliche Temperatur zwischen 40,2 und 40,8°, während das Gewicht sich wenig verändert. Erst ein bedeutender darauf folgender Temperaturabfall am 31. Tage leitet einen stärkeren Gewichtsverlust wieder ein und wiederholt sich zum Schlusse ein zunächst paralleler Gang von Gewicht und Temperatur, welcher erst, nachdem die Temperatur auch Morgens über 40° steigt und zugleich das Gewicht absinkt, in eine entgegengesetzte Bewegung umschlägt.

Die im Einzelnen sich vielfach geltend machende Verschiedenartigkeit des Verhaltens der Temperatur und des Gewichts deutet darauf hin, dass die denselben zu Grunde liegenden Vorgänge verschiedenartiger Natur seien; jedenfalls aber dürfte die Gewichtscurve ein treueres Bild von der Entwicklung des tuberculösen Processes darstellen. Dieselbe zeigt auch in diesem Falle zuerst eine Periode langsamer und schubweiser Fortentwicklung, welche noch keinen grossen Einfluss auf das Allgemeinbefinden ausübt, bis plötzlich ein rapides Fortschreiten der Körperverluste eintritt. Ich glaube annehmen zu dürfen, dass es sich in der ersten Periode um locale Veränderung in den peritonealen Lymphdrüsen handelt, und dass erst zur Zeit jenes plötzlichen Umschlages das Eindringen der Krankheitserreger in die Blutbahn ein intensiveres Allgemeinleiden einleitet. Es ist dieses derselbe Vorgang, den wir auch beim Menschen beobachten können, wenn von käsigen Knoten der Lymphdrüsen, des Gehirns oder des Knochenmarks aus eine allgemeine Infection erfolgt. Dass das Meerschweinchen VI am Todestage des anderen sich scheinbar noch in gutem Wohlsein befand, rührt wohl von der geringeren Einbusse der Körpersubstanz her, welche nur 26 pCt. des Anfangsgewichtes betrug, während die inneren Organe beider Thiere kaum nennenswerthe Differenzen darboten.

IV. Versuchsreihe.

Die folgenden Versuche wurden mit Tuberkelculturen angestellt, bei welchen in der früher erwähnten Weise Eidotter als Cultursubstrat diente. Die erste dieser Culturen war am 2. December 1880 angesetzt und wurde ein schon früher zu Typhusinfection verwendetes Meerschweinchen mit einem Tropfen derselben in die Bauchhöhle geimpft.

Tag.	Körper-gewicht.	Differenz.	Temperaturen: Morgens.	Mittags.	Abends.
14. XII.	—	—	—	—	39,8
15. "	—	—	37,6	38,3	38,4
16. "	—	—	38,5	39,5	37,8
17. "	—	—	37,6	38,0	38,3
18. "	557	—	37,5	38,0	37,7
19. "	532	— 25	37,2	38,0	37,4
20. "	540	+ 8	37,6	37,8	38,0
21. "	535	— 5	37,0	37,5	37,3
22. "	509	— 26	37,8	38,8	38,5
23. "	498	— 11	38,8	37,1	38,3
24. "	495	— 3	38,2	37,8	38,2
25. "	494	— 1	38,0	38,2	38,2
26. "	468	— 26	38,0	37,7	37,6
27. "	440	— 28	37,2	36,8	38,3
28. "	400	— 40	38,5	38,6	37,6
29. "	400	0	37,6	38,0	38,6
30. "	354	— 56	—	—	—

Die Section des am 30. December gestorbenen Meerschweinchens ergab: Aeusserste Abmagerung, im Peritoneum nur sehr schwache und blasse Züge von Fettgewebe. Alle Organe der Bauchhöhle sehr klein (atrophisch), nur die Milz erscheint relativ gross, Länge 24,5, Breite 12, Dicke 4,6 Mm.; die Lungen blutreich und lufthaltig, Herz normal, contrahirt, blutreich, Leber braun; Nieren blutreich, Nebennieren gross, mit gelber Rinde und graurothem Mark. Nächst der Wirbelsäule auf der rechten Seite eine Reihe grosser, mit käsigen Massen erfüllter Höhlen, die von scheinbar unverändertem Muskelgewebe begrenzt werden. Mikroskopisch im grossen Netz massenhafte Zellanhäufungen um die Gefässe und neben denselben in Form runder Haufen.

Der Verlauf dieses Falles ist jedenfalls ein ungewöhnlicher und von demjenigen der früher überstandenen Typhusimpfung abhängig, welcher anhaltend hohe Temperaturen hervorgebracht hatte. Dennoch ist der rapide Gewichtsverlust, welcher binnen 10 Tagen 157 Grm. = 28 pCt. des ursprünglichen Gewichts betrug, nur auf Rechnung der tuberculösen Infection zu schreiben, welche deutliche, wenn auch nur mikroskopische Spuren im Netz zurückgelassen hatte. Die käsigen Massen zwischen den Muskeln dürften älter sein, vielleicht mit dem früher überstandenen Processe zusammenhängen.

Ein zweites Meerschweinchen, welches am 30. December mit der gleichen Tuberkelcultur geimpft wurde, verblieb vollständig gesund und verlor innerhalb 14 Tagen nur 7 Grm. an Körpergewicht, während die Temperaturen zwischen 39,0 und 39,9° schwanken. Am gleichen Tage, am 30. December, wurde ein drittes Meerschweinchen

mit einer zweiten Generation der gleichen Tuberkelcultur geimpft. Dasselbe erkrankte schwer, wie die folgende Tabelle zeigt, und es ergibt sich demnach, dass die erste Cultur zwischen der Impfung der Meerschweinchen I und II ihre Wirksamkeit verloren hat, d. i. zwischen der 3. und 4. Woche.

Meerschweinchen III.

Tag.	Körper-gewicht.	Differenz.	Temperaturen: Morgens.	Mittags.	Abends.	
28. XII.	602	—	37,5	38,0	38,4	
29. =	627	+ 7	38,4	39,1	39,6	
30. =	612	— 15	39,1	—	40,0	Injection von tuberculöser Cultur 2. Generation um 12 Uhr Mittags.
31. =	575	— 37	39,3	39,9	39,8	
1. I. 81.	532	— 43	43,0	43,0	42,7	
2. =	564	+ 32	40,0	40,1	39,5	
3. =	571	+ 7	39,9	40,0	39,6	
4. =	561	— 10	39,8	39,9	40,0	
5. =	558	— 3	40,1	40,0	39,7	
6. =	546	— 12	40,1	40,0	39,9	
7. =	539	— 7	40,1	39,8	39,6	
8. =	533	— 6	40,0	40,1	39,7	
9. =	523	— 10	39,8	39,8	39,1	
10. =	543	+ 20	40,0	40,1	40,8	
11. =	513	— 30	39,7	40,0	39,8	
12. -	520	+ 7	39,9	59,1	39,4	
13. =	525	+ 5	39,4	39,6	39,5	
14. =	515	— 10	39,6	39,8	39,4	
15. =	520	+ 5	39,3	39,7	39,5	
16. =	520	9	39,6	39,8	39,5	
17. =	523	+ 3	39,7	39,9	39,5	
18. =	530	+ 7	39,3	39.5	39.2	

Das Thier wird am 19. Januar früh getödtet, nachdem eine bleibende Gewichtszunahme dem ursprünglich progressiven Gewichtsverlust gefolgt war und die Fiebertemperatur nachgelassen hatte. Die letztere erreichte am 2. Tage nach der Impfung die ungewöhnliche Höhe von 43,0 und ebenso zeigte sich, wie in früheren Fällen, nach dem ersten bedeutenden Abfall (37 und 43 pro die) des Körpergewichtes eine nicht unbeträchtliche Zunahme desselben an den beiden folgenden Tagen, welchen dann erst die progressiv fortschreitende Gewichtsabnahme während 6 Tagen folgt. Erst am 7. Tage beginnt eine Gewichtszunahme, welche zwar von einigen Rückfällen unterbrochen, doch permanent bleibt. Das niedrigste Gewicht wird erst am 12. Tage nach der Impfung erreicht und entspricht einem Verlust von 90 Grm. oder 14½ pCt. des Anfangsgewichtes.

Die Untersuchung zeigte, dass auch hier ausser einer sehr bedeutenden, stellenweise auf längere Strecken die Gefässe gleichmässig begleitenden Zellinfiltration keine Tuberkelbildungen vorhanden waren.

Wenn man in diesen Fällen den Verlauf des Processes nicht durch Gewichts- und Temperaturbestimmungen controlirt und auf den makroskopischen Befund allein Rücksicht genommen hätte, so wären dieselben unzweifelhaft als Versuche mit negativem Resultat zu betrachten gewesen. Indessen lassen die anatomischen Befunde, namentlich in ihrer früher geschilderten Beziehung zu den übereinstimmenden Ergebnissen, welche am Menschen gemacht wurden, kaum einen Zweifel übrig, dass es sich um eine tuberculöse Infection handelt. Die relativ rasch vorübergehende Erkrankung mochte ihre Erklärung wohl auch in der geringen Menge der injicirten Cultursubstanz finden (0,1 Grm.). Es blieb also die Frage übrig, ob intensive Veränderungen mit grösseren Mengen einer ähnlichen Injectionsmasse erzeugt werden können. Die hierher gehörigen Versuche sollten zugleich die Frage zu entscheiden suchen, ob sich Substanzen finden lassen, welche die Virulenz der Tuberkelsubstanz verringern oder aufheben.

V. Versuchsreihe.

In dieser Versuchsreihe wurden zunächst 3 Meerschweinchen mit frischer, in Wasser verriebener Tuberkelmasse von dem am 19. März gestorbenen Meerschweinchen VI durch Injection in die Bauchhöhle injicirt, und zwar erhielt jedes 2½ Grm. der Flüssigkeit. No. VIII erhielt zuerst subcutan, dann der Nahrung zugefügt 1 Mgrm. arseniger Säure per Tag. No. IX blieb frei von jeder Behandlung, No. X erhielt täglich 1 Mgrm. Quecksilberchlorid. Um sicher zu sein, dass die ganze Menge der der Nahrung zugefügten Substanzen aufgenommen würde, wurden die Lösungen derselben in Einschnitte der zur Fütterung verwendeten Rüben möglichst gleichmässig vertheilt.

Da der Fieberverlauf in allen 3 Fällen ein ziemlich übereinstimmender war, so kann von der vollständigen Mittheilung der Temperaturtabellen abgesehen werden; während der ersten 10 Tage bewegte sich bei allen dreien die Temperatur nur mit geringen Abweichungen um das Mittel von 39° herum. In den nächsten 5 Tagen allmähliches Ansteigen derselben bis zu einem Maximum von 39,9 und einem Minimum von 39,5—39,7. Alsdann beginnt bei dem nichtbehandelten Kaninchen eine fast constant 40° überschreitende Temperatur, welche nur während dreier Tage, vom 21.—23., auf 39,5—40 zurückgeht, um alsbald wieder die frühere Höhe zu gewinnen. Bei dem mit Arsen behandelten Meerschweinchen bleibt die Temperatur vom 15.—20. Tage zwischen 39,5 und 39,9 und steigt alsdann auf eine ziemlich gleichmässig zwischen 41 und 40,5 schwan-

kende Temperatur, welche am 30. und 31. Tage sogar von 40,5 —40,8 resp. 40,7 schwankt.

Das dritte Meerschweinchen No. 10, welches HgCl erhielt, zeigt gleichfalls am 15. Tage der Beobachtung eine constant bleibende Steigerung der Temperatur, welche vom 15. bis zum 30. Tage mit geringen Unterbrechungen zwischen 40,4 und 40,7 schwankt.

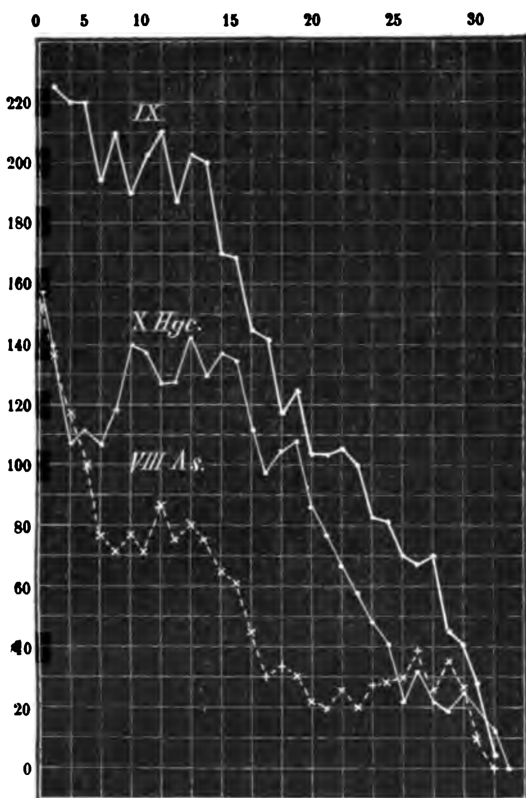
Die Differenzen der Temperaturcurven bestehen demnach vorzugsweise darin, dass die hohen 40° dauernd überschreitenden Temperaturen bei dem mit arseniger Säure behandelten Thiere erst 5 Tage später auftraten, als bei den beiden übrigen.

Die Gewichtsverhältnisse sind in der folgenden Tabelle und Curve niedergelegt.

	Meerschweinchen VIII.		IX.		X.		
Tag.	Gewicht.	Differenz.	Gewicht.	Differenz.	Gewicht.	Differenz.	Bemerkungen.
1.	500	—	660	—	510	—	Der als 1. bezeichnete Tag ist der 20. März, der erste Tag nach der Infection mit Tuberculose; an demselben wurde bei 8 und 10 auch mit der Verabreichung des Arsen resp. des HgCl begonnen.
2.	482	— 18	645	— 15	493	— 17	
3.	460	— 22	625	— 20	460	— 33	
4.	448	— 12	625	+ 0	465	+ 5	
5.	420	— 28	600	— 25	460	— 5	
6.	415	— 5	615	+ 15	470	+ 10	
7.	420	+ 5	595	— 20	493	+ 23	
8.	415	— 5	608	+ 13	492	— 1	
9.	430	+ 15	615	+ 7	480	— 12	
10.	420	— 10	592	— 23	480	± 0	
11.	425	+ 5	607	+ 15	495	+ 15	
12.	420	— 5	605	— 2	483	— 12	
13.	410	— 10	580	— 25	490	+ 7	
14.	395	— 5	578	— 2	488	— 2	
15.	380	— 15	555	— 23	465	— 23	
16.	365	— 15	552	— 3	450	— 15	
17.	368	+ 3	528	— 24	458	+ 8	
18.	365	— 3	535	+ 7	460	+ 2	
19.	357	— 8	515	— 20	440	— 20	
20.	355	— 2	515	± 0	430	— 10	
21.	360	+ 5	516	+ 1	417	— 13	
22.	355	— 5	510	— 6	410	— 7	
23.	362	+ 7	493	— 17	400	— 10	
24.	363	+ 1	491	— 2	390	— 10	
25.	365	+ 2	480	— 11	370	— 20	
26.	374	+ 9	477	— 3	380	+ 10	
27.	360	— 14	480	+ 3	370	— 10	
28.	370	+ 10	456	— 24	368	— 2	
29.	360	— 10	451	— 5	372	+ 4	
30.	355	— 15	438	— 13	364	— 8	
31.	345	— 10	420	— 18	360	— 4	
32.	345	+ 0	420	± 0	353	— 7	

Uebersichtlicher stellt sich der Verlauf der Gewichtscurve in der folgenden Zeichnung dar, in welcher die Summen der täglichen Ge-

wichtsänderungen die Ordinaten bilden, welche auf eine gemeinschaftliche Abscisse aufgetragen sind.



Es muss zuvörderst bemerkt werden, dass die Thiere genau die gleiche Menge Nahrung pro Tag erhielten, welche aus dem gleichen Rübenvorrath an jedem Tage nach der Wägung den Thieren von dem Assistenten Herrn Dr. Töply abgewogen wurde. Die gewöhnlich geringen Reste der Nahrung vom vorigen Tage wurden entfernt. Da die Thiere den grössten Theil ihrer Nahrung schon während des Tages verzehrten, so kann nur sehr wenig derselben als unverbrauchter Darminhalt für das Gewicht in Rechnung kommen und dürfte hier das Gewicht an entleertem Koth diesem Ueberschusse ziemlich die Wage halten. Nahezu kann demnach die unter gleichen Bedingungen im nüchternen Zustande erfolgte Gewichtsbestimmung als der richtige Ausdruck für die Zu- oder Abnahme an Körpersubstanz betrachtet werden.

No. VIII verlor insgesammt 155 Grm. = 31 pCt. des Anfangsgewichtes,
„ IX „ „ 140 „ = 30,6 „ „ „
„ X „ „ 157 „ = 30,7 „ „ „

Der Gesammtverlust würde daher bei allen 3 Thieren annähernd der gleiche und bei dem nicht behandelten tuberculös inficirten Thiere No. 9 sogar der geringste sein. Allein es ist hierbei zu überlegen, dass gerade dieses Thier das grösste Anfangsgewicht besass, demnach wahrscheinlich auch als das kräftigste und resistenteste zu betrachten ist.

Anders gestaltet sich das Verhältniss, wenn man die Anzahl der

Tage berücksichtigt, an welchen eine Zu- oder Abnahme stattfand, sowie die Summen der täglichen Körperverluste und Gewinnste.

Meerschweinchen	VIII	nahm zu an	11,	ab an	19,	blieb gleich an 1 Tage,
"	IX	" " "	7,	" "	21,	" " " 3 "
"	X	" " "	9,	" "	21,	" " " 1 "

Während schon bei dieser Rechnung No. VIII und X sich durch eine grössere Anzahl von Gewinnsttagen auszeichnen, tritt dieses günstigere Verhältniss noch mehr hervor, wenn man die Summe der täglichen Gewinnste und Verluste berechnet.

Meerschweinch.	VIII	nahm zu 62 Grm.,	ab 217 Grm.,	Ges.-Verlust	155 Grm.
"	IX	" " 61 "	" 301 "	"	240 "
"	X	" " 84 "	" 241 "	"	157 "

Man sieht demnach, dass bei Meerschweinchen VIII und X eine grössere Gewichtszunahme stattfindet als bei IX, während die Verluste sich gerade umgekehrt verhalten; besonders auffallend sind die bedeutenden Gewichtszunahmen, welche das mit HgCl behandelte Thier aufweist. In der graphischen Darstellung der Curve tritt dieses noch deutlicher hervor, namentlich in der Periode vom 5.—19. Tage, welche zu dieser Zeit eine nur um Geringes schwankende, nahezu gleichmässige Höhenlage beibehält. Auch bei No. 8 tritt etwas Aehnliches hervor, doch beschränkt sich diese Periode des gleichbleibenden Körpergewichtes auf die Dauer vom 5.—11. Tage. Im weiteren Verlaufe aber zeigt dieses Thier einen ähnlichen Stillstand des Körpergewichtes, welcher mit geringen Schwankungen vom 16.—29. Tage dauert. Bei den nicht behandelten Thieren dagegen fällt das Gewicht fast gleichmässig vom 1.—5. und vom 11.—31. Tage, langsamer aber in der Zeit vom 5.—11. Tage.

Die 3 Thiere wurden am 32. Tage der Beobachtung getödtet und ergab die sofort vorgenommene Section folgende Resultate:

Meerschweinchen VIII zeigte an der Injectionsstelle 3 erbsengrosse, subperitoneal gelegene käsige Knoten, von denen aus sich kleinere, ähnliche Knötchen in mehreren Strängen bis zur Milz und dem Magen, der linken Seite des parietalen Peritoneums erstreckten. Das Netz ist in einen derben Strang verwandelt, welcher dicht von grauen Miliarknoten durchsetzt ist; zahlreiche graue und gelbe Knoten in der Leber und der bedeutend vergrösserten äusserst weichen Milz. Vereinzelte Knoten im Mesenterium, oft gruppenweise in der Nachbarschaft von Lymphdrüsen. Die Lungen enthalten ebenfalls eine grosse Anzahl grauer Knoten.

Meerschweinchen IX zeigte zahlreiche käsige Knoten an der Impfstelle, zerstreute Tuberkel über das ganze Peritoneum und eine

enorme Infiltration des grossen Netzes. Die Milz ist 4 Ctm. lang, mit zahlreichen Miliarknoten, ebenso die Lunge dicht von denselben durchsetzt.

Meerschweinchen X zeigte ausgedehnte Verwachsungen der Peritonealblätter, an der Impfstelle mächtige Bindegewebslager, an der Leber ausgedehnte und ausgesprochene Narbenbildung an der Oberfläche; nur im Umfang der mesenterialen Lymphdrüsen einzelne miliare Knoten von derber bindegewebiger Beschaffenheit. Das strangartig zusammengerollte Netz erscheint als eine gleichartige bindegewebige Masse, die Milz ist gross, mit keilförmigen, theils hämorrhagischen, theils käsigen Infarkten ähnlichen Einlagerungen versehen. In der Lunge nur sehr spärliche, miliare Knötchen, welche ebenso wie diejenigen des Mesenteriums aus fibrösem Gewebe bestehen.

Das Resultat dieser Versuchsreihe ist kurz gefasst folgendes: Wie zu erwarten, hat in allen diesen Fällen die Tuberkelentwicklung eine sehr viel bedeutendere Höhe erreicht, als in den früher mitgetheilten Fällen und kann die Intensität der Krankheitsentwicklung, da die Thiere durchaus gleichartig gehalten wurden und sonst keine pathologischen Zustände darboten, wohl auf die Acclimatisation des Tuberkelvirus im Meerschweinchenkörper zurückbezogen werden. Auch spätere Versuche ergaben ein relativ grosses Procent spontaner Heilung, wenn menschliche Tuberculose direct auf Kaninchen und Meerschweinchen übertragen und zu dieser Uebertragung nur ganz geringe Mengen tuberculöser Substanz verwendet wurden.

Alle 3 Thiere zeigen Spuren einer intensiven und gleichmässigen Verbreitung der Tuberculose. Während aber No. IX, welches keine irgend welche therapeutische Einwirkung erfahren hatte, die Verbreitung der Miliartuberkel und käsigen Knoten im allerhöchsten Maasse zeigte und dieser Krankheit erlegen war, zeigte No. VIII, das mit As behandelte Thier, welches am Todestage des ersteren getödtet wurde, eine entschieden geringere Anzahl frischer miliarer Knoten, namentlich am Peritoneum, während allerdings in anderen Organen, der Leber und Milz, kein Unterschied wahrzunehmen war. No. X dagegen, das mit HgCl behandelte Thier, liess an mächtigen Narbenbildungen der Leber, wie an den enormen bindegewebigen Auflagerungen auf dem Peritoneum auf das deutlichste erkennen, dass hier mindestens ebenso mächtige tuberculöse Processe in den Organen stattgefunden hatten, wie in den vorigen Fällen, die in der relativ kurzen Zeit von 31 Tagen sich entwickelt und gänzlich zurückgebildet hatten. Auch die Milz in der eigenthümlichen Form keil-

förmiger, theils hämorrhagischer, theils bindegewebig umgewandelter, aber noch fettig infiltrirter Herde unterschied sich sehr wesentlich von den mit rundlichen Knoten durchsetzten Milzen der beiden anderen Thiere. Ich will hier nur beiläufig darauf aufmerksam machen, dass auch bei dem Menschen diese Form keilförmiger Herde bei heilender Tuberculose in verschiedenen Organen, namentlich in der Milz und Niere vorkommt. Man kann sich vorstellen, dass während die einzelnen zerstreuten Miliartuberkel sich gänzlich involviren, die bindegewebige Umwandlung grösserer Herde zum Verschluss der einen gewissen Bezirk mit Blut versehenden Arterie, einer Endarterie im Sinne Cohnheim's führt und so secundär aus der Tuberculose die Form des hämorrhagischen Infarktes hervorgeht.

Ob in diesem Falle das Tuberkelvirus gänzlich vernichtet war, oder dennoch in einzelnen der kleineren bindegewebigen Knötchen sich erhalten hatte, vermag ich nicht anzugeben. So viel indessen scheint mir mit Gewissheit aus diesem Falle hervorzugehen, dass eine äusserst intensive Tuberkelinfection bei der Behandlung mit HgCl die untrüglichsten Zeichen ausgedehnter Rückbildung aufweisen kann, dass mit einem Wort diese Substanz eine nicht geringere Wirksamkeit auf die Tuberculose auszuüben scheint, als dieses gegenüber dem syphilitischen Virus der Fall ist. Meine klinischen Erfahrungen stimmen damit vollkommen überein und glaube ich bei acuter Miliartuberculose, welche nicht mit ulcerösen Formen complicirt ist oder von denselben ausgeht, eine mercurielle Behandlung empfehlen zu dürfen.

VI. Versuchsreihe.

Die vorstehenden Erfahrungen liessen es mir als wünschenswerth erscheinen, die Wirkung der Quecksilbersalze gegenüber den Tuberkelorganismen noch in directer Weise zu prüfen. Zu diesem Zwecke wurde eine tuberculöse Lymphdrüse des Meerschweinchens VI am 19. März 1881 in einer Reibschale mit etwas destillirtem Wasser sorgfältig verrieben und von dieser Flüssigkeit, mit welcher die Meerschweinchen VIII, IX, X inficirt wurden, auch in 3 Hühnereier, die in der früher erwähnten Weise behandelt waren, ungefähr ein Decigramm injicirt und sodann die Eier in dem Wärmschrank bei 35—40° aufbewahrt. Am 26. April wurde das Ei No. 1 eröffnet und war der Dotter entsprechend der Einstichsstelle in eine hellgelbe, undurchsichtige, wie gekocht aussehende Masse verwandelt. Mikroskopisch besteht die Substanz aus grösseren und kleineren Körnern, welche glänzend wie coagulirtes Eiweiss aussehen, und aus grösseren, theils feinkörnigen, theils aber auch homogenen Ballen. Die Re-

action derselben ist eine schwach saure. Von dieser Substanz, die mit Wasser vermischt wurde, erhält Meerschweinchen No. XII ca. 4 Grm. in die Bauchhöhle eingespritzt und Meerschweinchen XI ebenso viel einer gleichen Verdünnung mit 1 p. M. HgCl-Lösung.

Bevor wir die Veränderungen betrachten, sei hier noch eingeschaltet eine Notiz über die mikroskopische Untersuchung jener käsigen Dottersubstanz. Von derselben wird eine geringe Menge, mit frisch ausgekochtem destillirtem Wasser vermischt, in eine ringförmige Glaskammer eingeschlossen. Bei starker Vergrösserung (Zeiss F. Oc. 2) sieht man zwischen den ruhenden Körnern und Bruchstücken der coagulirten Dottersubstanz spärliche, lebhaft bewegliche, feinste Körnchen, an einzelnen Stellen kurze Stäbchen, vielleicht auch Doppelkörnchen. Am Nachmittage haben sich diese organischen Körper enorm vermehrt, die Körnermasse ist gleichmässig vertheilt, die grösseren Stücke sind verschwunden, alles in Bewegung. Am folgenden Tage ist wieder Ruhe eingetreten, das Präparat hat sich aufgehellt bis auf einige wenige Stellen, welche feinkörnige, fixe Niederschläge enthalten, rings umgeben von Massen feiner, nadelförmiger Krystalle. Nirgends in den hellen Theilen sind mehr bewegliche Körperchen sichtbar. Dass diese Veränderung nicht etwa auf der Verdunstung von Flüssigkeit beruhte, liess sich bei leichter Berührung des Deckglases sicher constatiren, indem sich alsdann die kleineren Krystallgruppen in der Flüssigkeit bewegten. Es hat demnach die rapide Vermehrung jener Körperchen die Veränderung der Dottersubstanz herbeigeführt und der Entwicklungsprocess derselben ist mit der Bildung ruhender, feinkörniger Ablagerungen wenigstens vorläufig zum Abschluss gelangt, ähnlich wie dieses der Fall war bei directer Beobachtung frischer Miliartuberkel menschlicher Niere in der Culturkammer (s. S. 9). Ich muss gestehen, dass ich mich in Folge dieser Beobachtung, welche älter ist als diejenige der Koch'schen Tuberkelbacillen, der Frage nicht erwehren kann, ob die letzteren nicht vielleicht krystallinischer Natur seien. Auffallender Weise fehlt ihnen, wie es scheint, die Beweglichkeit, welche die nahe verwandten Tuberkelbacillen so deutlich charakterisirt und es ist eine von Koch selbst zugestandene Thatsache, dass sie bisweilen in frisch vegetirenden und hoch infectiösen Tuberkelformen nur ausserordentlich spärlich vorkommen. Auch ihr Verschwinden in mikroskopischen Präparaten, welches von vielen Beobachtern constatirt wurde, befindet sich mit dieser Deutung in besserem Einklange, als die Annahme ihrer Natur als Organismen, welche durch die Versuche R. Koch's durchaus nicht sicher gestellt wird,

soweit dieselben bis jetzt in die Oeffentlichkeit gedrungen sind. Indessen habe ich diese Bedenken, welche nur auf dem Wege des Versuches ihre Erledigung finden können, nicht zum Ausgangspunkte einer speciellen Untersuchung benutzen wollen, da ich es für wünschenswerther halte, dass erst der Entdecker dieser Körper sich über den Gegenstand ausspreche. Hat derselbe bessere Beweise für die organisirte Natur dieser Gebilde, als er sie bis jetzt vorgebracht hat, so möge er auch die Pflicht erfüllen, dieselben dem Publicum vorzulegen. Das Vorkommen von Stäbchen in den gleichen Cultursubstanzen an sich bewiese nur, dass unter gleichen Bedingungen die gleichen Körper entstehen. Was die angeblichen Sporen betrifft, welche in diesen Stäbchen oft vorhanden sein sollen, so haben sie mir vielmehr den Eindruck gemacht, als ob es sich um aneinandergereihte Kügelchen handle. Die Fuchsinreaction, welche an den beiden Formen gelingt, ist an und für sich ebenso wenig ein Beweis ihrer Zusammengehörigkeit, als etwa die Jodreaction, welche ein Stärkekorn und ein Leptothrixfaden darbieten, beweisen würde, dass beide derselben Entwicklungsreihe angehören.

Von dieser offenen Frage gänzlich unberührt bleibt indessen die diagnostische Bedeutung der Stäbchen, für welche die eigenthümliche Fuchsinreaction in der That von grosser Bedeutung zu sein scheint.

Kehren wir nun zu der Betrachtung der durch die Injection von tuberculöser Eicultur erzielten Resultate zurück, so ergibt sich, dass Meerschweinchen XII, welches die mit Wasser verdünnte Substanz eingespritzt erhielt, bereits in der Nacht vom 11. zum 12. Tage zu Grunde ging, nachdem die Temperaturen durchschnittlich 1° über der Anfangstemperatur sich erhielten und zum Schlusse 39,8 = 1,2 über die Anfangstemperatur erreichten. Vom 5. Tage an fand auch ein rapid verlaufender und bis zum Tode anhaltender Gewichtsverlust statt, der in 4 Tagen sogar 92 Grm. betrug, bei einem Anfangsgewicht von 750 = 12,3 pCt. Entsprechend dem raschen Verlaufe des Processes finden sich auch in diesem Falle keine makroskopisch entwickelten Tuberkel, dagegen finden sich mikroskopisch äusserst reichliche Zellanhäufungen um die Gefässe des grossen Netzes.

No. XI dagegen, welches mit HgCl vermischten tuberculösen Impfstoff erhielt, wurde erst am 25. April, am 30. Tage nach der Infection, getödtet. Die Temperatur in den ersten 17 Tagen war auch hier etwas erhöht, überschritt jedoch niemals 39,6° und erreichte des Abends nicht selten ein Minimum von 39°. Erst vom 22. Tage nach der Impfung beginnt eine neuerliche Elevation der

gesammten Temperaturcurve über das Mittel mit täglichen Schwankungen zwischen 39,4—40 °.

Die Gewichtscurve zeigt auch hier ein fast stetiges Abfallen, das bis zum 21. Tage andauert und nur von wenigen, vorübergehenden Steigerungen unterbrochen wird, eine Form der Curve, welche als treppenförmiges Abfallen des Körpergewichts bezeichnet werden kann und für die Invasion der Tuberculose bezeichnend zu sein scheint. In der Regel verringert sich am 10., 12., 15. Tage ungefähr der tägliche Körperverlust, oder es tritt an Stelle desselben sogar Gewichtszunahme ein. Bei beiden Thieren tritt hier eine solche am 5. Tage ein, welche bei XI 33, bei XII 22 Grm. beträgt. Dabei ist zu bemerken, dass in diesen Fällen ganz besonders sorgfältig die Fütterung überwacht wurde und die Wägung stets des Morgens vor der Verabreichung frischen Futters vorgenommen wurde. Die Menge des Futters war in der Weise gewählt, dass die in den ersten Tagen durch Zurückwägen des Restes bestimmte Quantität des verzehrten Futters auch weiterhin als Tagesdosis gegeben wurde. In diesen Fällen wurde ausschliesslich Brod gefüttert.

Die Gewichtsverluste stellen sich folgendermaassen:

Tag nach d. Impfung:	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Gewichtsveränderung:	— 37.	— 13.	+ 5.	0.	+ 32.	— 24.	— 16.	— 22.	+ 2.	— 14.
Tag nach d. Impfung:	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.
Gewichtsveränderung:	— 13.	— 8.	— 12.	— 15.	— 35,	— 10.	— 3.	— 12.	— 10.	+ 2.
Tag nach d. Impfung:	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.
Gewichtsveränderung:	— 6.	+ 9.	+ 10.	+ 15.	— 8.	+ 3.	— 5.	+ 12.	+ 10.	— 7.

Wie man sieht, tritt ungefähr vom 22. Tage an eine fast täglich fortschreitende und nur von geringen Rückschlägen unterbrochene Körpergewichtszunahme ein. Noch besser erhellt dieses, wenn man die Zunahmen und Verluste von je 5 Tagen zusammenrechnet.

Tage . . .	1.—5.	6.—10.	11.—15.	16.—20.	21.—25.	26.—30.
Gewichte . .	— 13.	— 74.	— 93.	— 33.	+ 20.	+ 13.

Der Gewichtsverlust erreicht sein Maximum in der 3. Periode von 5 Tagen, verringert sich in der 4. und schlägt in bleibende Zunahme um in der 5. und 6. Periode. Der regelmässige Gang dieser Veränderungen kann wohl ohne allen Zwang mit den vegetativen Processen in Beziehung gesetzt werden, welche in erster Linie von der Entwicklung und Verbreitung der pathogenen Organismen abhängen; in zweiter Linie würde er die Resultante derjenigen Kräfte darstellen, welche von Seiten des inficirten Thierkörpers gegenüber den inficirenden Organismen zur Wirksamkeit gelangen. Vielleicht dass 5tägige Entwicklungsperioden der ersteren und die abnehmende Intensität der Wirksamkeit derselben diesen eigenthümlichen, regel-

mässigen Gang des Körpergewichtes erklären! Jedenfalls geht aber aus diesen Thatsachen hervor, dass die pathogene Wirksamkeit der übertragenen Organismen sofort nach der Infection beginnt und stetig fortschreitet, entweder bis zum Tode, der vor der Entwicklung makroskopischer Tuberkel eintreten kann, wie bei No. XII, oder längere Zeit hindurch, wie bei No. XI das Eintreten einer ansteigenden Gewichtscurve das Eintreten des Heilungsprocesses andeutet. Weder die bedeutende Temperatursteigerung, noch die Grösse des Körperverlustes ist für das Eintreten des tödtlichen Ausganges maassgebend, denn beide Curven decken sich beinahe vollständig in Fall 11 und 12 und dem vorher angeführten Gewichtsverluste von 92 Grm. in 4 Tagen (bei Meerschweinchen XII) entspricht ein solcher von 61 Grm. in der Zeit vom 6.—10. Tage bei Meerschweinchen XI. Allerdings fällt dieser in der Zeiteinheit bedeutendere Körperverlust bei No. XII um so mehr ins Gewicht, als das Körpergewicht desselben ein geringeres war. Dieses Thier wog am Anfange dieser Periode 582, am Schlusse 490 Grm., es verlor demnach in 4 Tagen 92 und durchschnittlich im Tage 23 Grm. No. XI dagegen wog am Anfange 687, am 10. Tage 626 und verlor somit in 5 Tagen 61, per Tag durchschnittlich 12,2 Grm.; in Procenten des Anfangsgewichtes beträgt der tägliche Gewichtsverlust bei XI 1,9, bei XII 3,9 pCt. Es ist demnach freilich nicht auszuschliessen, dass die Schnelligkeit des täglichen Gewichtsverlustes einen deletären Einfluss auf die Körperzusammensetzung ausübt. Erst weitere, chemische Untersuchungen über die Körperzusammensetzung können über diese Frage Aufschluss geben. Zu diesem Zwecke wurden von jetzt an Bestimmungen der Stickstoffausgabe im Harn gemacht, welche, bei No. XI nur wenige Tage umfassend, erst später erwähnt werden sollen.

Die Section des, wie bemerkt, am 31. Tage getödteten Thieres No. XI ergab folgendes Sectionsprotokoll: „Ausgebreitete bindegewebige Bildungen am Peritoneum, durch welche ein Theil des Dünndarms in eine kugelige Masse umgewandelt ist; im freien Theil des Mesenteriums zahlreiche kleine Knoten, auch am parietalen Peritoneum strangartige Bindegewebszüge. Die Milz ist von bindegewebigen Massen gänzlich umhüllt, auf der Leberoberfläche narbige Einziehungen. Nieren, Nebennieren und Diaphragma frei. Lungen pigmentreich, die oberen Lappen lufthaltig, die unteren derber, an der Oberfläche grau gefärbt, darunter grösstentheils luftleer und derb; die Veränderung umfasst die centralen Abschnitte des Unterlappens, die Ränder frei lassend. Tuberkel sind in der grauweissen Infiltration nicht wahrzunehmen. Bronchialdrüsen gross, grauweiss, nirgends käsig.“

„Die mikroskopische Untersuchung ergab überall, sowohl auf dem Peritoneum als in den Lungen, mächtige Neubildungen, die nur sehr spärlich Zellanhäufungen, meist endotheliale Elemente, erkennen lassen. An den Gefässen des freien Theiles des Mesenteriums finden sich noch ziemlich reichliche Zellanhäufungen, zum Theil auch hier mit Umwandlung in fibröse Narbenzüge, die von den Zellhaufen oft weithin ausstrahlen."

Wenn demnach auch nicht behauptet werden kann, dass der durch die Tuberkelorganismen angeregte Zellwucherungsprocess bereits gänzlich durch Umwandlung in Bindegewebe abgelaufen sei, so hat dieselbe doch unzweifelhaft einen sehr hohen Grad erreicht und im Zusammenhang mit der fortschreitenden Gewichtszunahme hätte vielleicht auch hier eine völlige Heilung stattgefunden.

Ob dieses letztere Resultat indessen der Beimischung des HgCl zu dem Infectionsstoffe zuzurechnen ist, muss vorläufig dahingestellt bleiben, wie aus dem folgenden Falle hervorgeht, in welchem ähnliche, wenn auch nicht so hochgradige Formen fibröser deformirender Peritonitis durch Injection einer tuberculösen Eicultur ohne Beimischung von HgCl herbeigeführt wurden.

Meerschweinchen XIII erhielt am 8 April 1881 eine Injection in die Bauchhöhle von tuberculöser Eicultur vom 2. Ei vom 19. April. Das Thier hatte schon vorher an Diarrhoe gelitten, welcher ein unter gleichen Bedingungen gehaltenes Vergleichsthier erlegen war. No. XIII hatte dagegen vom 5. Tage an Gewichtszunahme, die Injection fand am 8. Tage der Beobachtung des Thieres statt. Die Temperaturen sind durchweg höher als bei No. XI und stirbt das Thier am 16. Tage.

Tag.	Gewicht.	Tägliche Gewichts-veränderung.	Temperatur am			Täglicher N-Verlust.	Nahrung: Brod.	Bemerkungen.
			Morgen.	Mittag.	Abend.			
1.	537	—	—	—	—	—	—	
2.	514	— 23	—	—	—	—	—	
3.	495	— 19	—	—	—	—	—	
4.	472	— 22	—	—	—	—	—	
5.	497	+ 25	—	—	—	—	—	
6.	490	— 7	—	—	—	—	—	
7.	493	+ 3	39,5	—,7	—,4	—	—	
8.	490	— 3	39,6	—	—,5	—	—	Infection.
9.	470	— 20	39,6	—,8	—,6	—	—	
10.	460	— 16	39,7	40	—	—	—	
11.	440	— 20	39,6	—,9	—	—	—	
12.	435	— 5	39,8	40	39,7	—	—	
13	415	— 20	39,8	40,1	39,9	—	—	
14.	387	— 28	39,8	40	39,8	—	—	
15.	385	— 2	39,7	—,9	—	—	—	
16.	373	— 12	39,7	—,9	—	—	—	

Tag.	Gewicht.	Tägliche Gewichts-veränderung.	Temperatur am			Täglicher N-Verlust.	Nahrung: Brod	Bemerkungen.
			Morgen.	Mittag.	Abend.			
17.	365	— 8	39,8	40	—	—	—	
18.	355	— 10	39,9	40,1	—	—	—	
19.	340	— 15	39,8	40,2	—	—	—	
20.	330	— 10	39,5	—,2	—	—	—	
21.	315	— 15	39,4	—,6	—,3	116,7	—	Mgrm. pro 100 Körpergewicht.
22.	310	— 5	38,9	39,3	—,4	98,9	6	
23.	304	— 6	39,1	—,3	—,2	205,5	15	
24.	307	+ 3	—	39,7	—,4	101,6	34,4	
25.	300	— 7	—	—	—	—	—	

Wie man sieht, ist der Abfall des Körpergewichtes ein viel stetigerer, als in einem der früheren Fälle, nur am 4. und 7. Tage finden sich leichte Gewichtszunahmen. Die Körperwärme sinkt vom 20. Tage an plötzlich, während der Gewichtsverlust andauert, nur am Tage vor dem Tode, bei wieder steigender Temperatur, findet eine leichte Zunahme statt.

Die Stickstoffbestimmung wurde mittelst des Apparates von Knop-Wagner vorgenommen. Die Harnmenge konnte selbstverständlich nicht bestimmt werden, dagegen wurde das sämmtliche Nierensecret in der dem Käfig untergesetzten Zinkschüssel aufgefangen, mit destillirtem Wasser dieselbe sorgfältig ausgespült, die Flüssigkeiten gemischt, filtrirt und in 10 C.-Ctm. derselben die Stickstoffmenge durch Zersetzung mittelst Bromkalilauge im erwähnten Apparate festgestellt. Wenn auch die absolute Bestimmung des letzteren nicht genaue Resultate ergibt, so dürften doch die relativen Werthe brauchbar sein. Die Stickstoffbestimmungen sollen weiterhin im Zusammenhange mit denen anderer Thiere besprochen werden.

Die Section des in der Nacht vom 24. zum 25. gestorbenen Thieres ergab Folgendes: „Stark abgemagerter Körper, das Fett fast gänzlich geschwunden; in der Bauchhöhle finden sich mehrere rundliche, glatte, gelbgefärbte Körperchen, von denen eines am Peritoneum fixirt ist. Keine entzündlichen Bildungen am Peritoneum, an der vorderen Bauchwand in der Mittellinie kleine Knötchen bis zu 2½ Mm. Durchmesser. Auf der Leberoberfläche zahlreichere kleinere eingesunkene Flecke und mehrere grössere gelbe Knoten; Milz klein, mit tiefen Einziehungen des vorderen Randes. Diaphragma, Lunge und Lymphdrüsen frei von Tuberkeln; Lungen hyperämisch und ödematös.

Bei der mikroskopischen Untersuchung finden sich weiterhin zahllose, äusserst kleine fibröse Knötchen auf dem Netz und Mesenterium, die zum Theil reich sind an platten endothelialen Zellen, an anderen

Stellen aus Sternzellen und lockigen Bindegewebsfasern bestehen. Ebensolche Bildungen finden sich auch längs der Gefässe des Mesenteriums und gehen von ihnen zarte Bindegewebsstränge aus, durch welche die Schlingen vielfach zusammengezogen werden. Es hatten also auch hier jene fibrösen Umwandlungen stattgefunden, wenn auch nicht in so ausgedehnter Weise, wie in No. XI. Als Todesursache dürfte auch hier wohl der grosse und stetig fortschreitende Gewichtsverlust zu betrachten sein, der in der 1. Periode von 5 Tagen 75, in der 2. 60, in der 3. 41, am letzten Tage 4 betrug. Der Gesammtverlust an Körpergewicht betrug 190, d. i. bei 490 Anfangsgewicht 38,7 pCt.; an einzelnen Tagen überschreitet der tägliche procentige Gewichtsverlust das Maximum des vorigen Falles, so beträgt derselbe am 9. 4,2, am 14. sogar 7,8, am 21. 4,7 pCt. des Körpergewichtes.

Wenn demnach auch in diesem Falle die Anfänge bindegewebiger Rückbildung der Tuberkel vorhanden sind, so bleiben doch die makroskopisch sichtbaren Veränderungen, die als deformirende Peritonitis bezeichnet werden können, weit hinter denjenigen der mit Hg behandelten Fälle zurück und scheint diese letztere Metamorphose eine constante Begleiterscheinung der tuberculösen Infection zu sein, wenn gleichzeitig Quecksilbersalze auf den Organismus einwirken. Eine directe, das Tuberkelvirus zerstörende Action der letzteren kann indess, wenigstens nach den vorliegenden Resultaten, nicht angenommen werden; andererseits freilich ist es auch möglich, dass Modificationen derselben Versuche noch andere Resultate ergeben. Ich möchte also vorläufig die Frage der günstigen Einwirkung der Hg-Salze auf den Ablauf des tuberculösen Processes noch nicht für entschieden halten, indess scheinen die bisher gewonnenen Ergebnisse zu neuen Versuchen aufzufordern.

Im Anschlusse an diese Versuche mögen noch die folgenden hier ihren Platz finden, welche mit dem Blute der 3 Versuchsthiere VIII, IX und X angestellt wurden und einestheils die Frage, ob tuberculöses Fieberblut überhaupt inficirend wirkt, entscheiden, anderntheils, falls dieses der Fall ist, etwaige Verschiedenheiten desselben aufdecken sollten, welche von der Behandlung zweier dieser Thiere mit As, resp. HgCl abhängen möchten.

Meerschweinchen XV, XVI und XVII erhielten am 20. April 1881 je 1 Grm. Blut der Meerschweinchen VIII (As), IX (ohne Behandlung) und X (HgCl) in die Bauchhöhle eingespritzt. No. IX war in der diesem Tage vorangehenden Nacht gestorben, No. VIII und X wurden durch Verbluten getödtet. Indess zeigte sich in dem Verlaufe des

Fiebers keine bedeutende Differenz; alle drei hatten Temperaturen, welche sich in ihren Maxima um 40° bewegten und deren Minima um 39,5° lagen.

Um nicht zu ausführliche Tabellen zu geben, begnüge ich mich mit der Wiedergabe der Summe der 3mal täglich bestimmten Temperatursteigerung über 39°.

Meerschweinchen.		Zusammen.	Tägl. Durchschnitt.
XV:	5. 20. 18. 17. 20. 19. 24. 25. 20. 23. 23	214	19,4
XVI:	9. 22. 25. 24. 26. 22. 28. — — — —	156	22,3
XVII:	12. 16. 28. 25. 23. 20. 25. 23. 28. 19. 19	230	21,9

No. XVI, welches die grössten Zunahmen aufwies, wurde am 8. Tage nach der Infection getödtet, um das Blut desselben zu weiteren Infectionsversuchen zu verwenden. In der gleichen Zeitperiode hatte No. XV eine tägliche durchschnittliche Temperaturzunahme von 17,6, No. XVII eine solche von 20,1 in Zehntelgraden aufgewiesen. Es ergibt sich also hieraus eine entschieden höhere Wirksamkeit desjenigen Blutes, welches von dem nicht behandelten Thiere No. IX herstammte. Weniger wirksam erwies sich dasjenige des mit HgCl, noch weniger das des mit As behandelten Thieres. No. XVII, welches das Hg-Blut erhalten, starb am 12. Tage nach der Infection und No. XV wurde an dem gleichen Tage getödtet. Dasselbe hatte am 8. Tage 1 Grm. Blut von dem Meerschweinchen XVI injicirt erhalten und am Morgen des 12. Blut des eben getödteten Meerschweinchens No. XV. Eine Verletzung des Darms führte, wie die Section zeigte, den Tod herbei.

Die Körpergewichte der 3 Thiere zeigten gleichfalls bemerkenswerthe Verschiedenheiten. No. XV (As) nahm bis zum 9. Tage zu, No. XVI zeigte den charakteristischen Wechsel von Zu- und Abnahme, wie alle wirksam inficirten Thiere, und No. XVII, welches 2mal inficirt wurde, neben den gleichen Schwankungen einen stetig forschreitenden Gewichtsverlust.

Meerschweinch.	Anfangsgewicht.	Tägliche Zu- und Abnahme.	Endgewicht.	pro die: Grm.
XV	350	+ 5. — 5. ± 0. + 2. + 3. + 2. + 6. — 8. + 5. — 8. — 5. — 10. —.	338	1,0
XVI	343	— 3. — 5. — 5. + 22. — 12. — 6. + 10. — 16. —. —. —. —. —.	328	1,9
XVII	335	+ 10. — 20. + 2. + 8. — 5. + 1. — 8. — 7. + 4. — 9. — 7. — 7. — 15.	282	4,0

Das Ergebniss dieser Zusammenstellung ist für das As-Blut günstig; der grosse durchschnittliche Tagesverlust von No. XVII (HgCl) vermindert sich zwar, wenn man den letzten Tag fortlässt, an wel-

chem das Thier unter dem Einfluss der tödtlichen Perforationsperitonitis stand, auf 3,16, bleibt indess noch immer sehr hoch. Berücksichtigt man dagegen nur die ersten 9 Tage, welche die Vergleichung mit XVI gestatten, so ergibt sich ein
Anfangsgewicht von 335 und ein
Endgewicht von . . 316, demnach ein
Verlust von . . . . . 19, oder im Tagesdurchschnitt 2,1, was dem durchschnittlichen täglichen Verlust von No. XVI gleichkommt.

Es geht also auch hieraus hervor, dass das Blut des mit HgCl behandelten Thieres nicht weniger virulente Eigenschaften besass, als das des nicht behandelten Thieres No. IX.

Auch die Zu- und Abnahme zusammengerechnet, ergeben für beide Thiere Verluste. Für XVI betragen dieselben 13, für XVII 19 Grm., wogegen No. XV (As) in derselben Zeit einen Ueberschuss der Zunahme über den Verlust, und zwar + 6 aufweist. Ebenso günstig gestaltet sich dieses Verhältniss für No. XV, wenn man dieselbe Rechnung für seine ganze Lebensdauer durchführt, indem alsdann der Ueberschuss der Verluste über die Gewinnste nur 18 Grm. beträgt, während der gleiche Werth für No. XVII = 38 ist.

Man kann also sagen, dass wenigstens nach dieser Richtung hin sich das Blut des mit As behandelten Thieres weniger infectiös erwies, als dasjenige der beiden anderen Vergleichsthiere, ein Verhalten, das wohl zu Gunsten einer deletären Einwirkung dieser Substanz auf das Tuberkelvirus gedeutet werden kann; selbstverständlicher Weise können erst weitere Versuche, welche Modificationen bezüglich der Quantität der wirksamen Substanz einführen, die Frage entscheiden.

Die anatomische Untersuchung der Thiere ergab Folgendes:

No. XV wurde am 2. Mai getödtet und zeigte keine makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen, dagegen reichliche Zellinfiltration um die Gefässe des Omentum majus. Zwerchfell frei.

No. XVI wird am 28. April getödtet; makroskopisch keine Veränderung am Peritoneum, welches durchweg glatt und ohne Knoten erscheint. Nach Färbung mit Methylenblau dagegen treten sofort äusserst ausgedehnte Knoten und Streifen von blauer Farbe längs der Gefässe hervor; auch isolirte Knoten, von den Gefässen entfernt, zeigt die mikroskopische Untersuchung. Die Mesenterialdrüsen sind gross und mattgelb gefärbt.

No. XVII starb in der Nacht vom 2.—3. Mai. Im Peritonealraum eine mässige Menge trüber Flüssigkeit, die reich an grossen Mikrokokken und Ketten; im grossen Netz haften Kothmassen, die Pflanzen-

fasern und dieselben Mikrokokken in grosser Menge enthalten. Nach Entfernung der Fremdkörper zeigen sich auch hier im Netz perivasculäre Tuberkel, spärliche Knoten neben den Gefässen. In den Lungen fleckige Hyperämie, die übrigen Organe frei.

Von dem Blute des Meerschweinchens No. XVI (ohne Behandlung) werden 2 C.-Ctm. in die Bauchhöhle von No. XVII injicirt (s. oben), dieselbe Quantität und ein Stück einer Mesenterialdrüse einem frischen Meerschweinchen (No. XVIII) in die Bauchhöhle eingeführt, welches seit 3 Tagen in einem Separatkäfig beobachtet war. Dasselbe Thier erhält dann 4 Tage später 1 C.-Ctm. Blut des am 2. Mai getödteten Meerschweinchens XV injicirt. Die Temperatur der das Blut liefernden Thiere war zur Zeit der Entnahme desselben 40,4 und 40,7 ° C. Die Beobachtung, welche sich auf Temp. recti, Gewicht und N-Ausscheidung im Harn bezieht, wird bis zum 19. Mai, 24 Tage lang, fortgeführt, dann das Thier getödtet.

Die fiebererregende Wirkung der Operationen ist bedeutend; nach der ersten erreicht die Temperatur 40,4 und bleibt auch das Minimum durch mehrere Tage nahe an 40 °. Nach der zweiten Steigerung der Temperatur bis 40,7, der ein 24 Stunden dauernder Abfall folgt; darauf wieder anhaltende Fieberzustände, dauerndes Absinken nach 6 Tagen. Das zuerst treppenförmig abnehmende Körpergewicht steigt während der zweiten Fieberperiode, eine neuerliche Abnahme desselben begleitet dann die Periode niedrigerer Körperwärme. Die N-Ausscheidung sinkt und steigt zuerst in demselben Sinne wie das Körpergewicht, später, nachdem die febrile Periode abgelaufen, bewegt sie sich in entgegengesetzter Richtung, steigt bedeutend bei abnehmendem Gewicht des Thieres, Stadium der Consumption.

Meerschweinchen XVIII.

Tag.	Körpergewicht.	Gewichtsveränder.	Temperatur: Morgs.	Mittags.	Abends.	N-Verlust.	Nahrung: Brod	Bemerkungen.
1.	506	—	39,4	—,6	—,3	25,09	27,5	N p. 100 Grm. Thier in Mgrm. Die Werthe beziehen sich auf den vorigen Tag.
2.	505	— 1	39,8	40,0	39,7	58,20	37,0	
3.	490	— 15	39,7	39,8	40,4	54,9	39,65	Nachm. Injection von Blut und Implantation von Lymphdrüsensubstanz von Meerschweinchen XVI.
4.	490	0	40,2	40,4	40,4	37,5	60	
5.	479	— 11	40,0	40,3	39.9	38,7	50	
6.	474	— 5	39,8	40,1	—	29,3	41,5	
7.	476	+ 2	39,8	40,7	39,4	32,6	—	2. Injection, Blut von No. XV am Vormittag nach der 1. Messung der Temperatur.
8.	470	— 6	39,6	—,5	—,3	26,6	—	
9.	481	+ 11	39,8	—,7	40,2	25,13	50	
10.	482	+ 1	39,9	40,0	39,4	26,4	50	
11.	485	+ 3	39,7	39,9	—	29,3	30,6	

Tag.	Körper-gewicht.	Gewichts-veränder.	Temperatur: Morgs.	Mittags.	Abends.	N-Verlust.	Nahrung: Brod.	Bemerkungen.
12.	484	— 1	39,8	—,9	—,7	42,55	50	
13.	487	+ 3	40,1	—,3	—	39,38	50	
14.	485	— 2	39,8	40,0	39,4	37,87	50	
15.	482	— 3	39,5	—,6	—,5	29,24	27,9	
16.	467	— 15	39,6	—,8	—,5	29,34	50	
17.	464	— 3	39,6	—,4	—,5	17,06	39	
18.	462	— 2	—,5	—,6	—,4	12,76	50	
19.	466	+ 4	—,6	—,8	—,4	25,59	40	
20.	459	— 7	—,5	—,7	—	28,49	50	
21.	456	— 3	—,6	—,8	—,5	40,05	43,7	
22.	446	— 10	—,4	—,7	—,3	47,43	50	
23.	446	0	—,4	—,7	—,8	34,13	50	
24.	453	+ 7	—,6	—	—	52,64	50	Vorm. durch Verbluten getödtet.

Ich will über diesen Fall, der die hohe Infectionsfähigkeit des Blutes tuberculöser Thiere darthut, falls dasselbe zur Zeit stärkerer Fieberbewegung entnommen wird, nur das bemerken, dass sich derselbe entschieden analog allen übrigen, früher mitgetheilten Versuchen verhielt, welche erst den Beginn der histologischen Veränderungen bei tuberculöser Infection darbieten. Auch hier wurde die Anwesenheit reichlicher Zellinfiltration im Mesenterium nachgewiesen. Was den Fall aber als einen relativ leichten charakterisirt, ist die lange Periode relativ hoch bleibenden Körpergewichtes (vom 7.—15. Tage), welche zwischen den beiden Perioden fortschreitenden Verlustes eingeschaltet ist. Das Wiederauftreten des letzteren scheint darauf hinzudeuten, dass in diesem Fall der Infectionsprocess von Neuem zu stärkerer Wirksamkeit sich entwickelte. Es ähnelt somit der Verlauf demjenigen des Thieres No. X, welches mit HgCl behandelt wurde.

Zum Vergleich mit No. XVIII diente ein gleichzeitig mit einer Eicultur vom 19. März geimpftes Meerschweinchen No. XIX, welches am 9. Tage nach der Infection einging. Dasselbe wurde ebenfalls vom 26. April bis zum 2. Mai ohne jeden Eingriff im Isolirkäfig beobachtet.

Auch hier tritt nach anfänglichen starken Gewichtsverlusten ein vom 4.—7. Tage nach der Infection andauernder Stillstand in den Gewichtsverhältnissen des Thieres ein, welchem alsdann ein äusserst rapides Sinken folgt. Am 16. Tage der Beobachtung erreicht dasselbe die ungewöhnliche, nur einmal beobachtete Höhe von 11 pCt. des Körpergewichtes in einem Tage. Während des Gewichtsstillstandes, am 9.—12. Beobachtungstage, erscheint auch hier die N-Ausgabe im Harn besonders hoch, bei übrigens relativ niedriger Tem-

peratur. Auch dieser Factor erreicht in diesem Falle eine bedeutendere Höhe als bei No. XVIII, es dürfte demselben daher eine ebenso wesentliche Bedeutung in prognostischer Beziehung zukommen, wie dem Gang des Körpergewichtes.

Meerschweinchen XIX.

Tag.	Körpergewicht.	Gewichtsveränder.	Temperatura recti: Morgs.	Mittags.	Abends.	N-Verlust.	Nahrung: Brod.	Bemerkungen.
1.	604	—	39,3	—,6	—,2	36,01	39,05	
2.	607	+ 3	39,4	—,6	—,4	44,16	35,5	
3.	600	— 7	39,5	—,6	—,3	34,20	41,55	
4.	595	— 5	39,4	—,6	—,3	37,70	45,3	
5.	587	— 8	39,4	—,6	—,3	42,14	50	
6.	572	— 15	39,2	—,5	—	35,28	50	
7.	575	+ 3	39,2	40,7	39,5	40,90	—	Mittags Infection mit Eicultur vom 19. März.
8.	555	— 20	39,9	40,1	39,6	25,24	32,3	
9.	535	— 20	39,7	—,4	—,4	40,70	34,6	
10.	530	— 15	39,4	—,3	—	51,20	50	
11.	542	+ 12	39,4	—,5	38,8	48,19	36,4	
12.	530	— 12	39,4	—,5	—,6	41,70	50	
13.	535	+ 3	39,5	—,7	—	38,13	50	
14.	540	+ 5	40,1	—,2	39,9	39,23	50	Diarrhoe.
15.	524	— 16	39,6	38,4	39,2	33,35	50	
16.	472	— 52	36,1	37,0	36,6	40,68	19	
17.	452	— 20	—	—	—	—	—	Morgens todt.

Entsprechend der Schwere des Falles stellte sich auch das Sectionsresultat heraus: „Ausgedehnte hämorrhagische Infiltration im Unterhaut- und intermusculären Gewebe der Bauchwandung. Hämorrhagisch-fibrinöse Peritonitis an der vorderen Bauchfläche. Das Netz und Mesenterium erscheinen bei Betrachtung mit blossem Auge unverändert, dagegen zeigen sich nach Färbung mit Methylenblau zahlreiche Knötchen neben und entfernt von den Gefässen, von der gewöhnlichen Zusammensetzung. Die Därme sind durch Flüssigkeit ausgedehnt. An der Leberoberfläche mehrere käsige Knoten (Zellinfiltration). Ebenso enthält der sehnige Theil des Zwerchfelles einige makroskopisch sichtbare Knötchen, zahlreichere bei mikroskopischer Betrachtung. Milz sehr gross, weich; Nieren frei; Lungen blutreich und ödematös.“

Ein stattgefundenes Trauma wurde bestimmt in Abrede gestellt und muss der hämorrhagische Zustand deshalb wohl an ähnliche Vorkommnisse erinnern, welche auch die menschliche acute Miliartuberculose begleiten. Der Fall kann somit dazu dienen, um die Ueberzeugung zu befestigen, dass die gleichartigen Störungen in leichteren Fällen gleichfalls von der tuberculösen Infection abhängen

und nicht etwa als zufällige Erscheinungen aufzufassen sind. Bemerkenswerth ist auch, dass die Eicultur, welche ein Alter von 44 Tagen hatte, sich noch als wirksam erwies.

VII. Versuchsreihe.

In diesem Abschnitte will ich 2 Versuche zusammenfassen, welche an Kaninchen angestellt wurden und für den Verlauf der Impftuberculose manches Lehrreiche darbieten. Der eine Fall stellt ein ausgezeichnetes Beispiel von Immunität gegenüber diesem Virus dar, welche zwar auch bei Meerschweinchen nicht fehlt, jedoch in dieser Stärke nicht leicht entwickelt ist. Wir werden die Frage zu beantworten haben, inwiefern diese Immunität als eine natürliche oder erworbene zu betrachten ist.

Der zweite Fall dagegen liefert ein Beispiel intensiver Tuberkelentwicklung an einer durch einen abgelaufenen Localprocess veränderten Körperstelle, also einer localen Disposition.

Beide Fälle zeichnen sich ferner durch die lange Dauer der Beobachtung aus, während welcher täglich 2—3malige Temperaturmessungen und Gewichtsbestimmungen vorgenommen wurden. Sie liefern ferner den Beweis, dass abgesehen und trotz der tuberculösen Infection der beständige Aufenthalt in dem engen Raume unter den von uns gewählten Bedingungen durchaus keine schädlichen Einwirkungen auf den Gesundheitszustand der Thiere ausübt. Auch die Impftuberculosen mögen wohl übleren Verlauf nehmen in hygienisch ungünstigen Localitäten, wie dieses bei der menschlichen Tuberculose evident der Fall ist. Uns kam es indess nicht mehr auf die Erzielung von Präparaten an, welche durch die Massenhaftigkeit der Eruption von Knoten dem Anfänger wohl imponiren können, aber für den Verlauf des Processes nichts Lehrreiches darbieten.

Der erste dieser beiden Fälle, Kaninchen V, 13. December 1880 mit einer Typhuscultur inficirt, welche, wie ich das damals vielfach versuchte, in einer mit Glasperlen gefüllten Flasche gezüchtet war. In diesem Falle wurden die Perlen durch den Mund eingebracht. Nach hohem Fieber (bis 41 ° im Rectum), welches 4 Tage lang dauerte, fiel die Temperatur am 5. Tage schnell und bleibend ab. Das Gewicht nahm mit einigen Schwankungen rasch zu.

Am 30. December, am 17. Tage der Beobachtung und am 12. nach der Typhusinfection wurde das Thier mit einer Tuberkelcultur vom 2. December l. J. in die Bauchhöhle geimpft. Die Cultur war in einer seit Monaten unveränderten Hausenblasengallerte gezüchtet bei 35—40 ° C. aus einer Miliartuberculose des menschlichen Netzes. Die

Temperatur des Thieres stieg zwar bis 40,2 °, indess waren auch früher, am 10. und 15. Beobachtungstage solche Steigerungen eingetreten, so dass die Wirksamkeit der Cultur allerdings zweifelhaft blieb. Nur die Andauer höherer Temperatur durch mehrere Tage sprach für eine solche.

Am 22. Tage 2. Injection (stets 1 C.-Ctm.) einer 2., von jener 1. abstammenden Cultur, welche am 24. December angesetzt, demnach 10 Tage alt war und als deren Substrat Rindsbouillon diente. Die zuerst auf 40,3 ° gestiegene Körpertemperatur hielt sich dann durch 7 Tage zwischen 39,3 und 39,9 °. Am 30. Beobachtungstage (12. Januar 1881) dritte Injection, nunmehr mit frischer menschlicher Tuberculose der Niere, verrieben in ausgekochtem destillirten Wasser (1 C.-Ctm.). In der nun folgenden Periode von 34 Tagen, vom 12. Januar bis 5. Februar zeigten sich auffallend schwankende Temperaturen, Maxima 40,4, Minima 37,3 und 38,8 °. Erst in den letzten Tagen eine dauernden Erhöhung auch der Minima über 40 °, dann wieder Absinken.

Am 5. Februar, dem 64. Beobachtungstage, 3. Injection einer 3. Generation von Tuberkelcultur (1. vom 2. December, 2. vom 30. December, 3. vom 12. Januar), Alter derselben 24 Tage. In den folgenden 4 Tagen wiederum starke Schwankungen der Temperatur, zwischen 38,6 und 40,3 °, dann ein überaus gleichmässiges Verhalten der Körperwärme, welche während der ganzen übrigen Beobachtungszeit täglich zwischen 39,3 und 40 ° als den äussersten Grenzen oscillirt, meist näher an 39,5 ° bleibt.

Die Bewegung des Körpergewichtes ist während dieser ganzen Zeit eine fast stetig aufsteigende. Das Thier, welches sein Minimalgewicht am 6. Tage nach der Infection mit Typhuscultur mit 967 erreichte, besass am Schlusse der Beobachtung ein Gewicht von 1325, hatte kurz vorher einmal 1333, also um 358 resp. 366 zugenommen, fast 38 pCt.

Dabei kommen indess sehr beträchtliche Schwankungen vor und ist es namentlich bemerkenswerth, dass in der Periode nach der Impfung mit menschlicher Tuberculose am 9. Tage ein Abfall des Gewichtes erfolgt, welcher in 7 Tagen das Körpergewicht von 1267 auf 1070, um 197, d. i. um 15,5 pCt. reducirt.

Den Gang dieser Verhältnisse stellt folgende Tabelle (S. 46), welche kürzere, meist 5tägige Perioden umfasst, deutlicher dar.

Man bemerkt hier mit voller Klarheit den mächtigen, aber vorübergehenden Einfluss der 3., mit menschlicher Tuberculose ausgeführten Impfung vom 41.—45. Tage am täglichen durchschnittlichen Verlust

von 34 Grm. Am 40. Tage betrug der Verlust gegen den vorhergehenden Tag 15, am 41. sogar 90, am 42. 15, dann 20, 10, 25 und 10 für die folgenden Tage dieser Periode. Da am 40. Tage das Gewicht des Thieres = 1240 war, ergeben sich für den 41. Tag 7,2 pCt. des Körpergewichtes als Tagesconsumption; ein so hoher Werth dieses Factors ist in keinem unserer anderen Fälle beobachtet worden und kommt den Verlusten des 1. Hungertages anderer Thiere nahe (Chossat, Taube 7,7 pCt. in maximo, Pettenkofer und Voit, Hund 10,6 pCt. Verlust am 1. Hungertage). Leider ist in unserem Falle die Menge der aufgenommenen Nahrung nicht bestimmt worden. Der sogleich folgende Fall aber, welcher zur selben Zeit und neben diesem Thiere in gleicher Weise beobachtet wurde, widerlegt die Möglichkeit eines durch Nachlässigkeit etwa herbeigeführten Nahrungsmangels. Kaninchen VI nahm an den betreffenden Tagen zu.

Tage.	Gewichts-änderung.	Tages-durchschnitt.	Impfung.
6—7	— 14	— 7	
8—12	+ 30	+ 6	
13—17	+ 85	+ 17	I. Cultur.
18—22	+ 79	+ 15,8	II. Cultur.
23—27	+ 2	+ 0,4	
28—30	+ 32	+ 10,6	III. menschliche Tuberculose.
31—35	+ 45	+ 9	
36—40	— 25	— 5	
41—45	— 170	— 34	
46—50	+ 80	+ 20	
51—54	+ 22	+ 7,1	
55—59	+ 105	+ 21	IV. Cultur.
60—64	0	0	
65—69	— 49	— 9,8	
70—72	+ 85	+ 38,3	

Nach dem 72. Tage wurde das Thier noch längere Zeit, ohne dass tägliche Messungen vorgenommen wurden, isolirt gehalten und später zu anderen Versuchen verwendet. Es zeigte keine Spur irgend welcher Veränderung; die unzweifelhaft vorhandene schwere Erkrankung nach der 3. Impfung mit menschlicher Tuberculose war demnach spurlos vorübergegangen.

Für die Deutung dieser merkwürdigen Thatsache gibt es nur zwei Wege: entweder handelte es sich um ein Beispiel natürlicher, ausgezeichneter Widerstandsfähigkeit gegen das tuberculöse Virus, oder es ist diese Immunität eine erworbene. In dem letzteren Falle würde sich die weitere Frage aufwerfen lassen, welche der Einwirkungen für die Entstehung der Immunität entscheidend war: die

vorangegangene typhöse Infection oder diejenige mit Tuberkelculturen in Hausenblasengallerte.

Wir können alle diese Fragen natürlich nicht in diesem Falle entscheiden, sondern sind höchstens in der Lage, dieselben zum Ausgangspunkt weiterer Versuche zu machen. Nur das sei hier betont, dass die Möglichkeit einer durch minder wirksame Impfungen herbeigeführten Immunität auch bei der Tuberculose keineswegs ausgeschlossen zu sein braucht, wie dieses u. A. R. Koch in seiner neuesten Streitschrift gegen Pasteur behauptet. Auch recidivirende Infectionsprocesse können einen Zustand der Immunität hervorbringen, ebenso wie solche Krankheiten, welche gewöhnlich in auffallender Weise Immunität herbeiführen, dennoch mehrmals dasselbe Individuum befallen können. Wenn wir uns nicht daran gewöhnen, jede Art der Immunität nur als eine relative zu betrachten, werden wir den Gegnern der Schutzimpfungen überhaupt in die Hände arbeiten; jeder Misserfolg, der nicht ausbleiben wird, bei den Pocken wie bei dem Milzbrande, wird alsdann ausgebeutet werden als ein Beweis der Trüglichkeit der ganzen Lehre und es wäre doch wahrlich zu bedauern, wenn eine wundervolle, aber noch nicht nach allen Seiten ausgearbeitete Naturerscheinung in dieser Weise discreditirt oder wenigstens im Bewusstsein der grossen Masse gänzlich verlöscht würde.

Für die Möglichkeit einer durch tuberculöse Erkrankung gewonnenen Immunität spricht in der That Manches, so namentlich die relative Seltenheit allgemeiner Miliartuberculose in den späteren Stadien der tuberculösen Lungenphthise. Doch sei diese Frage weiteren Untersuchungen vorbehalten. —

Der zweite Fall, welchen ich hier anführen will, betrifft gleichfalls ein kräftiges Kaninchen, No. VI, welchesin ganz gleicher Weise, wie das vorige beobachtet wurde. Ich füge nur noch hinzu, dass alle meine Beobachtungskäfige in den letzten Jahren meines Prager Aufenthaltes sich in einem grossen Saale des Erdgeschosses befanden, der von der anatomischen Abtheilung weit entfernt war und im Winter gehörig erwärmt, im Sommer gelüftet wurde.

Vom 3.—12. Januar 1881 wurde das Thier im Isolirkäfig ohne weiteren Eingriff gelassen. Seine Temperatur war etwas schwankend, hielt sich indessen in der Regel zwischen 39,3 und 39,5 °. Die stärkste Tagesschwankung ging von 39,2—39,9 °. Das Gewicht, anfänglich 1730, nahm in den ersten 5 Tagen ab bis 1656, stieg in den folgenden 4 Tagen auf 1695 Grm.

Am 12. Januar wurde eine Glasperle in das linke Auge einge-

führt, einige in die Bauchhöhle. Dieselben stammten von einer Tuberculosecultur, die in der Weise angestellt war, dass Hausenblasengallerte in einem mit Glasperlen zur Hälfte gefüllten Kolben sterilisirt wurde.

Der Erfolg bezüglich tuberculöser Erkrankung des Auges war ein negativer. Der Fremdkörper, welcher hinter die Iris gelangt war, blieb daselbst liegen, ohne weitere Störungen herbeizuführen, nachdem die ersten entzündlichen Processe, welche der Operation folgten, übrigens sehr geringe waren, abgelaufen. Die Iris erschien an dieser Stelle ein wenig vorgewölbt, etwas pigmentärmer, sonst aber normal, auch das Pupillargebiet war vollkommen frei.

Während der langen Zeit vom 12. Februar bis zum 26. März, durch 54 Tage, blieb das Thier unter den gleichen Bedingungen und wurde seine Temperatur dreimal, sein Gewicht einmal täglich bestimmt und die Werthe auf Curvenpapier aufgetragen. Bis zum 7. Tage traten noch einzelne Temperatursteigerungen ein und sank das Gewicht. Dann stieg das letztere constant bis zum 14. Tage nach der Operation; die Temperatur blieb niedrig, aber etwas unregelmässig.

Tag.	Gewicht.	Differenz.	Temperatur;			Bemerkungen.
			Morgens.	Mittags.	Abends.	
12. Jan.	1695	—	39,0	—	38,4	Mittags Operation.
13. "	1670	— 15	38,0	38,5	37,6	
14. "	1679	+ 9	39,4	—,2	—,8	
15. "	1675	— 4	38,7	39,3	—,1	
16. "	1664	— 11	38,8	39,1	—,0	
17. "	1673	+ 9	39,5	—,7	—,8	
18. "	1650	— 23	39,8	—,9	—,2	
19. "	1625	— 25	38,8	39,4	39,2	
20. "	1670	+ 45	39,0	—,3	—,1	
21. "	—	—	39,4	—	38,7	
22. "	1680	+ 10	38,7	38,9	39,2	
23. "	1694	+ 14	38,8	39,2	39,0	
24. "	1705	+ 11	—	38,8	—,7	
25. "	1718	+ 13	—	38,9	—,6	
26. "	1725	+ 7	38,3	—,7	39,0	
27. "	1705	— 20	39,0	—	38,6	
28. "	—	—	39,1	—	38,8	

Von jetzt an gewinnt die Temperaturcurve durch 51 Tage eine solche Stetigkeit, dass sie als eine wahre Normalcurve für dieses Thier betrachtet werden kann. Die Morgentemperaturen sind gewöhnlich 39, die des Mittags 39,5, des Abends 39,2, und dieses Verhältniss der 3 Ordinaten ändert sich auch nicht, oder nur um

1—2 Zehntel, wenn die Höhenlage der ganzen Tagescurve sich etwas ändert, was namentlich dann eintritt, und zwar im Sinne eines Herabrückens der mittleren Temperatur, wenn eine Abnahme des Körpergewichtes stattfindet. Stärkere Zunahmen des letzteren beeinflussen dagegen weniger die Höhenlage der Temperaturcurve. Das Gewicht zeigt demnach grössere Schwankungen, die aber in gleichem Sinne vor sich gehen, wie die Schwankungen des Thermometers. Ich vermuthe übrigens, dass diese Gewichtsschwankungen, welche sich um dieselbe Mittellage bewegen, von der Nahrungsaufnahme abhängen, indem vielleicht bei der langen Dauer des Versuchs nicht immer die Fütterung erst nach der Messung der Temperatur vorgenommen wurde. Die 5tägigen Mittel des Körpergewichtes in dieser Periode betragen vom

20.—24.	25.—29.	30.—34.	35.—39.	40.—44.	45.—49.	50.—54.	55.—59.
1709,6	1700,8	1715,0	1736,6	1727,2	1726,2	1748,6	1800,6

60.—64.	65.—69.	—70. Tage.
1719,0	1561,0	—

Die kaum nennenswerthen Schwankungen des Körpergewichtes vom 20.—65. Tage beweisen wohl zur Genüge, dass der erste operative Eingriff keine Störung im Organismus hinterlassen. Bis zum 80. Tage fanden Unregelmässigkeiten in der Gewichtsbestimmung statt, indem der Fall an Interesse verloren zu haben schien.

Am 26. März, dem 82. Beobachtungstage, wurde dem Thiere eine Injection tuberculöser Masse (vom Menschen) in das rechte, bisher intacte Auge gemacht, welches in Folge dessen von einer sehr schnell verlaufenden eitrigen Panophthalmitis zerstört wurde. Das Gewicht sank rapide, die Temperatur steigerte sich nur wenig, in maximo auf 40,0°, die ganze Curve in der Höhenlage um etwa ½ Grad verschoben, sonst regelmässig.

Am 10. Tage nach diesem Eingriffe zeigten sich die ersten Spuren entzündlicher Reizung an dem linken Auge, welches die Glasperle enthielt: Injection der Gefässe im Limbus conjunctivae, dann Trübung der Iris und nach wenigen Tagen deutliche Miliartuberculose in der Nähe der Stelle, an welcher die Perle lagerte; die Knötchen verbreiteten sich allmählich in der Substanz der Iris weiter.

34 Tage nach der 2. Operation starb das Thier.

Die Section des Thieres ergab Folgendes: Vollkommener Schwund des Unterhautfettes. Bruch des linken Unterschenkels dicht über dem Fussgelenk. Die zackigen Knochenenden erscheinen glatt, ohne Spur von Verdickung entzündlicher Art oder Resorption. Das umgebende Gewebe ist derb, blutig infiltrirt, ohne Eiterung.

Tag.	Gewicht.	Differenz.	Temperatur: Morgs.	Mittags.	Abends.	N-Verlust pro 100 Grm.	Nahrung: Brod.	Bemerkungen.
82.	1670	—	—	—	—	—	—	Tuberkelinjection in das r. Auge.
83.	1645	— 25	—	40,1	39,8	—	—	
84.	1635	— 10	—	39,7	39,5	—	—	
85.	1610	— 25	—	39,7	39,9	—	—	
86.	1635	+ 25	39,4	—,7	—,5	—	—	Panophthalmitis des rechten Auges.
87.	1635	0	39,5	—,8	—,4	—	—	
88.	1590	— 45	39,7	—	—,3	—	—	
89.	1555	— 35	39,8	—	—,5	—	—	
90.	1535	— 20	39,7	—	—,5	—	—	
91.	1502	— 33	39,6	—,8	—,5	—	—	Erkrankung des l. Auges.
92.	1445	— 57	39,8	40,0	39,6	—	—	
93.	1455	+ 10	39,7	40,0	39,6	—	—	
94.	1453	— 2	39,5	—,8	—,6	—	—	
95.	1450	— 3	39,6	40,0	39,6	—	—	
96.	1445	— 5	39,8	40,0	39,8	—	—	
97.	1440	— 5	39,6	—,9	—,8	—	—	
98.	1410	— 30	39,7	40,0	39,8	—	—	
99.	1400	— 10	39,6	—,9	—,7	—	—	
100.	1380	— 20	39,7	40,0	—,8	—	—	
101.	1430	+ 50	39,6	—,7	—,5	—	—	
102.	1440	+ 10	39,7	—,8	—	—	—	
103.	1445	+ 5	39,6	—,8	—	—	—	
104.	1455	+ 10	39,4	—	39,7	—	—	
105.	1520	+ 65	40,1	40,3	—	—	—	
106.	1485	— 35	39,9	40,1	39,8	—	—	
107.	1487	+ 2	39,7	39,8	—	—	—	
108.	1465	— 22	39,8	—,9	—,7	134,40	—	
109.	1470	+ 5	—	40,0	40,6	30,96	89,5	
110.	1476	+ 6	40,2	—,4	—,5	25,72	94,7	
111.	1477	+ 1	40,2	—,7	—	39,80	100,0	
112.	1430	— 47	40,3	—,6	—,5	39,77	100,0	
113.	1466	+ 36	40,2	—,5	—,2	23,03	100,0	
114.	1382	— 84	40.2	—,4	—,3	59,00	94,8	
115.	1398	+ 16	40,3	—,5	—,9	43,69	92,35	
116.	1349	— 49	—	—	—	—	—	

In der Bauchhöhle reichliches Fettgewebe im Peritoneum; in der Nabelgegend eine in Bindegewebe eingekapselte und durch einen dünnen Stiel an der Bauchwand fixirte Perle. Peritoneum und Netz erscheinen bei Betrachtung mit dem unbewaffneten Auge glatt und glänzend, jedoch treten nach Behandlung mit Methylenblau sofort zahlreiche kleine Flecken und Streifen längs der Gefässe hervor, die bei mikroskopischer Untersuchung sich als Anhäufungen lymphatischer Zellen herausstellen.

Der Fall ist einer doppelten Deutung fähig; erstlich kann man annehmen, dass die erste Infection überhaupt unwirksam war und der Fremdkörper des linken Auges bei einer neuerdings stattfindenden wirksamen tuberculösen Infection die locale Entwicklung von Tuberkeln begünstigte; oder es würde eine latent bleibende, locale Tuber-

culose durch eine frische Invasion tuberculösen Virus zur Weiterentwicklung angeregt. Ich halte die erstere Annahme für die wahrscheinlichere, da keine Iristuberculose dem Einführen der Glasperle folgte, und würde der Fall parallelisirt werden können denjenigen von Schüller, welcher bei tuberculöser Infection Localisationen des tuberculösen Processes in contundirten Gelenken auftreten sah. Jedoch lässt sich in diesem Falle die Natur der localen Störung, welche die Festsetzung der Infectionserreger an dieser Stelle begünstigte, genauer definiren. Da nämlich lange Zeit hindurch jede Spur entzündlicher Reizung in der Umgebung des Fremdkörpers fehlte, kann demselben nur eine mechanische Wirkung zugeschrieben werden; der über der Glasperle befindliche Theil der Iris war vorgedrängt, pigmentarm geworden und atrophirt. Die Ischämie dieses Theiles scheint demnach die locale Infection befördert zu haben, indem vielleicht die mit dem Blut circulirenden Tuberkelorganismen in den verengten Gefässen des Theiles sich leichter festsetzen konnten, oder, dem Einflusse sauerstoffhaltigen Blutes entzogen, sich leichter entwickeln konnten.

Die vorstehenden Untersuchungen ergaben folgende Resultate:

1. Der tuberculöse Process wird, wie zuerst von mir, dann von R. Koch festgestellt wurde, durch Organismen bewirkt.

2. Bezüglich der morphologischen Verhältnisse der Tuberkelorganismen habe ich nicht dieselben Resultate wie Koch gewonnen; einerseits muss ich daran festhalten, dass feinkörnige Mikrokokken sich sowohl in den Eiweissculturen, wie in den jüngsten Formen des Impftuberkels vorfinden; andererseits bin ich aber auch keineswegs in der Lage, die Koch'schen Tuberkelbacillen als unwesentliche Beimischungen zu betrachten. Im Gegentheil scheinen dieselben eine, wenn auch nicht constante, doch für die Weiterentwicklung der Tuberculose sehr wesentliche Entwicklungsstufe der Tuberkelorganismen darzustellen.[1])

1) Auf Grund des Studiums sehr frischer Formen von Inhalationstuberculose, welche ich Herrn Dr. Veraguth verdanke, halte ich mich von der organisirten Natur dieser Bildungen nunmehr für überzeugt, indem dieselben sich durch ihren Sporenreichthum auszeichneten; diese Reihen gleich grosser, intensiv gefärbter Körner, welche in allen ihren Dimensionen vollkommen mit sporenarmen, gleichzeitig vorkommenden und in gleicher Weise gefärbten Stäbchen übereinstimmen, lassen einen anderen als organisirten Ursprung derselben nicht annehmen. Dagegen muss ich auch gegenwärtig es als unerwiesen betrachten, dass die sog. Tuberkelbacillen die alleinigen Formelemente der die Tuberculose erzeugenden

3. Mit Bezug auf die Entwicklungsgeschichte der Tuberculose glaube ich den Beweis erbracht zu haben, dass

a) die Entwicklung der tuberculösen Störungen sehr bald nach der Impfung beginnt, nicht erst nach 10—14 Tagen, wie dies Cohnheim u. A. annehmen. Die Differenz beruht indess nicht auf einem Irrthum der letzteren Forscher, sondern auf der Natur derjenigen Veränderungen, welche als erstes Stadium des tuberculösen Processes betrachtet werden müssen. Vollständig ausgebildete Tuberkeln, welche makroskopisch sichtbar sind, treten in der That erst nach jener längeren Periode auf. Aber vor dem Ablauf derselben sind bereits ausgedehnte celluläre Ablagerungen, selbst an Orten vorhanden, welche von der Impfstelle weit entfernt sind (Mesenterium). Dieselben stellen perivasculäre Infiltrationen dar, welche sich entweder zu den bekannten Formen des Tuberkels weiter entwickeln oder sich in den verschiedensten Stadien ihrer Entwicklung zurückbilden können (käsige Knoten, ohne oder mit schrumpfender Narbenbildung, adhäsive und deformirende Peritonitisformen).

b) Die gleiche primäre Verbreitungsart der Tuberculose findet sich auch bei der menschlichen Tuberculose, indem auch bei localisirter Lungentuberculose die Spuren dieser Rückbildungsvorgänge am Mesenterium und Omentum gewöhnlich nicht vermisst werden. In anderen Fällen dagegen tritt eine Weiterentwicklung dieser Formen der tuberculösen Invasion ein, welche zur Entstehung käsiger Herde in Organen führt, welche nur mittelst der Blutbahn mit der Eintrittsstelle des tuberculösen Virus in den Organismus zusammenhängen (käsige Herde der Knochen, des Centralnervenapparates u. s. w.).

Organismen darstellen und halte ich dafür, dass zuerst feinkörnige Massen entstehen, innerhalb deren sich die Bacillen entwickeln. Eine Entscheidung dieser Frage wird erst durch directe Beobachtung des Entwicklungsvorganges der Tuberkelbacillen zu gewinnen sein. Die diagnostische Bedeutung der bacillären Formen der Tuberkelorganismen scheint nach den zahlreich vorliegenden Beobachtungen unzweifelhaft zu sein, und billige ich die Einwände von Spina keineswegs. Erst die Entdeckung von Bacillen in anderen Krankheitsformen, welche das gleiche Verhalten gegen Farbstoffe darbieten, wie die Koch'schen Tuberkelbacillen, würde diese diagnostische Bedeutung einschränken, ohne dasselbe selbstverständlich aufzuheben.

II.

Aus dem klinischen Laboratorium von Prof. S. Botkin zu St. Petersburg.

Zur Frage über den Einfluss alkalischer Mittel auf die Zusammensetzung der Galle.

Von

Dr. S. Lewuschew und Dr. S. Klikowitsch.

Unter der nicht grossen Zahl pharmaceutischer Mittel, die sich zu allen Zeiten der besonderen Aufmerksamkeit aller Aerzte erfreuten, nehmen die Alkalien unbestritten die hervorragendste Stellung ein. Zahlreiche Beobachtungen am Krankenbette haben erwiesen, dass die Anwendung von Alkalien bei vielen pathologischen Zuständen eine höchst wohlthuende Wirkung auf den thierischen Organismus ausübe, und zu ziemlich übereinstimmenden Schlüssen über die in den Bestandtheilen der thierischen Gewebe und in den Functionen der Organe vorgehenden Veränderungen geführt.

Während aber die Mehrzahl der empirischen Folgerungen seit der Anwendung der experimentellen Methode in der Medicin und besonders in der Pharmakologie in der letzten Zeit einer sorgfältigen experimentellen Ausarbeitung unterworfen worden sind — sind hinsichtlich der alkalischen Mittel verhältnissmässig sehr wenige experimentelle Untersuchungen gemacht worden und unsere Kenntniss dieses Gegenstandes bleibt bis jetzt noch im Wesentlichen eine rein empirische. Von den verschiedenen Wirkungsseiten der alkalischen Mittel bezieht sich alles oben Gesagte hauptsächlich auf den Einfluss derselben auf die secretorische Thätigkeit der Leber.

Seitdem Hoffmann[1]) in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts die Alkalien gegen die Gallensteinkolik als die Auflösung der Gallensteine fördernde Mittel vorgeschlagen hat, haben die Aerzte eine grosse Anzahl von Beobachtungen gesammelt, welche die nutz-

1) Medicinae rationalis Systema. Halae 1737. VI. De dolore et spasmo e calculo felleo.

bringende Wirkungsweise der Alkalien bei der Gallensteinkolik und dem Icterus ausser allem Zweifel stellen. Solche Beobachtungen müssen scheinbar nothwendig darauf hinweisen, dass die Alkalien einen mehr oder weniger ausgeprägten Einfluss auf die Secretion der Galle ausüben und dadurch ihre wohlthuende Wirkungsweise zu erklären sei. Barth und Besnier[1]), Chwostėk[2]), Durand-Fardel[3]), Frerichs[4]), Fauconneau et Dufresne[5]), Stephanides[6]) und viele Andere behaupten sowohl auf Grund ihrer eigenen Beobachtungen, als auch der Mittheilungen Anderer, dass die therapeutische Wirkung der Alkalien von der grösseren Secretion und Verdünnung der Galle, welche sie bei ihrem Eintritt in den Organismus bedingen, abhänge.

Doch bei so entschiedenen und scheinbar ausser allem Zweifel stehenden Daten einer grossen Zahl empirischer Beobachtungen finden wir in der Literatur blos eine höchst beschränkte Anzahl experimenteller Untersuchungen, wobei auch diese wenigen nur höchst unbeständige Resultate ergeben haben. Mit der experimentellen Ausarbeitung der Frage über den Einfluss der alkalischen Mittel auf die Galle haben sich beschäftigt Nasse[7]), Roehrig[8]), Rutherford und Vignal[9]), Rutherford, Vignal und Doods.[10])

Nasse hat bemerkt, dass, wenn Hunden mit der Nahrung grosse Dosen doppelt-kohlensauren Natrons eingeführt werden, die Quantität der abgesonderten Galle vermindert werde, welche Erscheinung einige Tage anhalte. In einem Versuche beobachtete er auch die Veränderungen in der Zusammensetzung der Galle, doch

---

1) Diction. encyclop. des sciences médicales. T. IX. Article „Biliaires". p. 422.

2) Gallensteine. Allgemeine Wien. med. Zeitung. 1881. No. 35.

3) Lettres médicales sur Vichy. 1856.

4) Klinik der Leberkrankheiten. Braunschweig 1861.

5) La Bile et ses Maladies. Mémoires de l'Académie Royale de Médecine. 1847. Tome XIII.

6) Einiges zur Aetiologie u. Therapie d. Gallensteine. Wiener med. Wochenschrift. 1880. No. 24. S. 687 ff.

7) Commentatio de bilis quotidie a cane secreta copia et indole. Programma Marburgense 1851 und Mittheilung aus dem physiol. Institut zu Marburg. I. Versuche über die Wirkung des kohlensauren Natrons auf die Absonderung d. Galle. Arch. d. Vereins f. gemein. Arb. zur Förd. der wissenschaftl. Heilkunde. Bd. VI.

8) Exper. Unters. über d. Physiologie d. Gallenabsonderung. Stricker's medicin. Jahrbücher. 1873. S. 240.

9) Experiments on the biliary secretion of the dog. The Journ. of Anat. and Physiol. 1876—77. vol. X and XI.

10) A raport in the biliary secretion of the dog. with reference to the action of cholagogues. The British med. Journ. 1879. vol. I.

schreibt er diesen Beobachtungen fast gar keine Bedeutung zu, da er dieselben in seinen übrigen Versuchen nicht fortsetzen konnte, diesen aber für ungenügend und zudem noch seiner Anordnung wegen nicht für vollkommen zufriedenstellend hält.

Röhrig hat bei seinen Versuchen an Hunden und Kaninchen ebenfalls gefunden, dass das doppelt-kohlensaure Natron, sowohl wenn es in den Magen, als auch wenn es ins Blut eingeführt wird, die Gallenabsonderung vermindere; daher könne dieses Mittel, nach Röhrig, dazu dienen, die Thätigkeit der Leber herabzusetzen.[1])

Rutherford, Vignal und Doods ziehen aus ihren Versuchen den Schluss, dass das doppelt-kohlensaure Natron, sogar in grossen Dosen, die Gallenabsonderung sehr wenig vergrössere, das schwefelsaure Natron aber ein starkes Cholagogon sei, da es grösstentheils eine verstärkte Gallenabsonderung bewirke[2]).

Auf diese einzeln stehenden und, wie wir sehen, bis zu einem gewissen Grade einander sogar widersprechenden Daten beschränkt sich Alles, was bis jetzt über die uns gegenwärtig beschäftigende Frage auf experimentellem Wege erlangt worden ist. Die Betrachtung derselben erweist, dass hier ausschliesslich der Einfluss der Alkalien auf die Quantität der abgesonderten Galle in Betrachtung gezogen wurde und dass die experimentell erhaltenen Resultate den aus empirischen Beobachtungen gezogenen Schlüssen nicht entsprechen. Daher enthalten sich die Autoren der letzten Zeit, welche sich mit der Frage über den Einfluss der alkalischen Mittel auf die Function der Leber beschäftigt und dabei nicht nur die Symptome erfolgreicher therapeutischer Anwendung derselben, sondern auch die erwähnten experimentellen Untersuchungen im Auge gehabt haben, die frühere Erklärung der heilsamen Wirkungsweise der Alkalien anzunehmen. Einige derselben, wie z. B. Bamberger[3]), Kisch[4]), Nothnagel und Rossbach[5]), Schüppel[6]), begnügen sich mit den Worten, dass der Nutzen der alkalischen Mittel bei Icterus und der Gallensteinkolik empirisch ausser allem Zweifel steht, theoretisch aber ihre Wirkungsweise noch nicht erklärt worden sei. Andere, wie z. B.

---

1) a. a. O. S. 272.

2) a. a. O. S. 105. 177.

3) Krankheiten des chylopoetischen Systems. Virchow's Handb. d. speciellen Pathologie u. Therapie. Bd. VI. Abth. I. S. 629.

4) Eulenburg's Realencyclopädie. Abh. „Alkalische Mineralwässer“.

5) Handb. d. Arzneimittellehre. 4. Aufl. Berlin 1880. S. 33 u. 34.

6) Gallensteinkrankheiten. Cholelithiasis Handb. d. chylopoetischen Apparates. 7. Abth. Leipzig 1880.

Leichtenstern[1]), sind geneigt anzunehmen, dass die hierbei in der Galle vorkommenden Veränderungen nicht den Alkalien, sondern dem Wasser zugeschrieben werden müssen, welches mit denselben gewöhnlich verbunden wird.[2]) Obwohl es nun, wie wir weiter unten sehen werden, erwiesen ist, dass das Wasser die Gallenabsonderung ohne Zweifel beeinflusst, kann diese Erklärung der Wirkungsweise alkalischer Mineralwasser dennoch kaum für richtig befunden werden. Die klinischen Beobachtungen zeigen im Gegentheil, dass die Kur mit Wasser allein bei Weitem nicht so günstig und in so prägnanter Weise wirkt, wie die Kur mit Alkalien in beliebiger Form angewandt; einige Autoren, wie Grossmann[3]), Luton[4]) und Andere behaupten mit besonderem Nachdruck, dass auch den Alkalien ihr selbständiger Effect auf die Gallenabsonderung zugeschrieben werden müsse.

So bleibt denn die Frage über die Wirkungsart der Alkalien in den hier betrachteten Fällen noch offen. Abgesehen davon, dass ein jeder Arzt, wenn er die von ihm selbst beobachteten und aus der Literatur geschöpften Ergebnisse der Anwendung der Alkalien in der Therapie mit den Daten der experimentellen Untersuchungen vergleicht, keine Beantwortung der sich ihm stellenden Fragen erhält, ist das Fehlen bestimmter Daten in dieser Richtung für die Medecin noch darum recht empfindlich, dass wir überhaupt nur dann die Fälle und Form der Anwendung eines Mittels vollkommen klar und präcis bestimmen können, wenn wir seine Wirkungsweise genau kennen. Daher muss der Einfluss der alkalischen Mittel auf die Galle sowohl seitens der Erklärung der Resultate der therapeutischen Anwendung derselben, als auch seitens der weiteren Ausarbeitung der Kur mit denselben das Interesse eines jeden Therapeuten, welcher

1) Allgemeine Balneotherapie. Handb. d. allgem. Therapie. Herausgegeben von H. v. Ziemssen. II. Bd. I. Th. S. 321.

2) Als Grund einer solchen Anschauung führt Leichtenstern die Untersuchungen von Nasse, Roehrig und Rutherford an, welche, wie er sagt, miteinander übereinstimmen und ergeben haben, dass weder das doppelt-kohlensaure, noch das schwefelsaure Natron, noch das Chlornatrium irgend einen Einfluss auf die Quantität der abgesonderten Galle ausüben. Doch haben wir schon gesehen, dass alle genannten Autoren den Alkalien einen mehr oder weniger bedeutenden Einfluss auf die Gallenabsonderung zuschreiben, wobei das doppelt-kohlensaure Natron nach Nasse und Roehrig die Quantität der abgesonderten Galle verkleinert, nach Rutherford aber sowohl das kohlensaure als auch das schwefelsaure Natron die Quantität der Galle vergrössere — das erstere sehr wenig, das letztere bedeutender.

3) Handbuch der allgem. u. speciellen Balneotherapie. Redigirt v. Valentiner. 3. Aufl. 1876. S. 635.

4) Abhandlung „Biliaires (voies). Affection calculeuse“ in Nouv. Dictionnaire de Médicine et de Chirurgie pratiques. 1866. T. V.

Gelegenheit gehabt hat, ihre Wirkung bei Cholelithiasis zu beobachten, in hohem Grade erregen. In Betracht des hohen therapeutischen und pharmakologischen Interesses dieser Frage haben wir zu einer möglichst genauen Eruirung derselben auf Vorschlag des Docenten N. J. Dokiloff, dem wir für seine nützlichen Rathschläge hiermit unseren innigsten Dank auszusprechen für unsere angenehme Pflicht halten, eine Reihe von Untersuchungen angestellt, deren Beschreibung den Gegenstand dieser unserer Arbeit ausmacht.

Zuerst hatten wir uns, wie auch die oben angeführten Experimentatoren, hauptsächlich die Klarlegung des Einflusses der alkalischen Mittel auf die Quantität des von der Leber abgesonderten Secretes zum Ziel unserer Untersuchungen gestellt, wobei wir theilweise unsere Aufmerksamkeit auch auf die Veränderung in der Zusammensetzung der Galle zu lenken beabsichtigten. In der Folge jedoch bewog uns sowohl die von uns gewählte Form der Versuche, als auch einige Erwägungen über die Bedeutung, welche die Schwankungen in der Gallenquantität für die Therapie der Gallensteinkolik — eines Krankheitsprocesses, der uns gegenwärtig hauptsächlich beschäftigt — haben könnte, unsere ursprüngliche Absicht zu verändern. Dabei liessen wir uns hauptsächlich von folgenden Erwägungen leiten.

Die pathologisch-anatomischen Beobachtungen der Fälle von Cholelithiasis zeigen, dass die Gallensteine am häufigsten und in der bei Weitem grössten Anzahl in der Gallenblase auftreten und hier auch ihr grösstes Volumen erreichen. Dieser Umstand, sowie die gegenwärtig in der Wissenschaft hinsichtlich der Gallenausscheidung und der Processe der Entstehung von Concrementen in derselben bestehenden Daten führen fast alle sich mit dieser beschäftigt habenden Forscher zu der Ueberzeugung, dass die Gallenblase als Hauptherd für die Entstehung von Gallensteinen dient, welche sich hier hauptsächlich bilden. In der That ist ein mehr oder weniger langer Aufenthalt in diesem Reservoir der Verdichtung der Galle und dem Eintreten solcher chemischer Veränderungen, die zur Ausscheidung von Sedimenten führen, höchst günstig. Andererseits kann, wenn unter Einfluss irgend welcher Ursachen solche Veränderungen im in den Gallenwegen befindlichen Secrete eingetreten sind, die Restitution der normalen Eigenschaften der Galle mittelst Vermischung oder Ersatz mit — angenommen normaler — nachfolgend von der Leber abgesonderter Galle, in der Gallenblase auf Grund rein physischer Gesetze viel schwieriger geschehen, als an einer beliebigen anderen Stelle der Gallenwege, welche verhältnissmässig sehr leicht

ausgespült werden können. Das Alles erklärt vollkommen, warum hauptsächlich die Gallenblase als Ausgangspunkt der Gallensteinkrankheiten dient, wie auch den Umstand, dass die Kur derselben hauptsächlich auf die Herstellung der normalen Zusammensetzung der in der Blase befindlichen und auf die Ausführung der pathologisch veränderten Galle gerichtet werden muss. Daher ist es von diesem Standpunkte aus bei der Analyse des therapeutischen Effectes irgend eines Mittels gegen Cholelithiasis viel wichtiger, die Veränderungen, welche es in der Quantität der in die Blase gelangenden Galle bewirke, als die Schwankungen in der allgemeinen Masse letzterer kennen zu lernen. Um so mehr ist dies der Fall, da derjenige Theil der Galle, welcher, ohne in die Blase zu gelangen, in den Darmkanal ausgeführt wird, keine solche therapeutische Wirkung auf die Schleimhaut der Gallengänge äussern kann, wie die länger stagnirende, da sie nur während einer geringen Zeitdauer mit derselben in Berührung bleibt. Indessen können bei derjenigen Anordnung der Versuche, bei welcher die Aufsammlung des ganzen von der Leber ausgeschiedenen Secretes möglich ist, d. h. bei Anlegung von Gallenfisteln mit vorläufiger Unterbindung des Ductus choledochus, eben diese Veränderungen der in die Blase gelangenden und dort zurückgehaltenen Galle nicht beobachtet werden, da die ganze Galle, ihrer gewöhnlichen Vertheilung entgegengesetzt, in Folge des geschlossenen allgemeinen Ausführungsganges in die Blase getrieben werden muss. Da bei der Unterbindung des Ductus choledochus ausserdem noch die Ernährung des Thieres von der Norm [1]) abweicht, so haben wir auf Grund alles Dessen beschlossen, den Veränderungen der ganzen Gallenquantität unter Einfluss der alkalischen Mittel keine besondere Aufmerksamkeit zu schenken, sondern uns auf die Beobachtungen ihrer Schwankungen in der Gallenblase zu beschränken.

Zugleich hielten wir es für nothwendig, den Veränderungen in der Zusammensetzung der Galle eine möglichst grosse Aufmerksamkeit zu schenken. Wie wir schon früher gesagt haben, ist diese Seite der Frage von den Experimentatoren, welche sich hauptsächlich mit dem Einfluss der Alkalien auf die Quantität der Galle beschäftigten,

1) Dagegen könnte man uns vielleicht entgegnen, dass auch bei der Cholelithiasis die Gallengänge oft verschlossen werden und also der Austritt der Galle in den Darmkanal mehr oder weniger verhindert werde. Doch sind solche Verschliessungen des Ductus choledochus, besonders absolute und lange anhaltende, höchst selten und bilden jedenfalls blos eine Complication, welche ihren eigenen selbständigen Effect auf die Resultate äussern kann und daher bei der experimentellen Untersuchung der Frage vermieden werden muss.

fast gänzlich ignorirt worden. Indessen liegt es auf der Hand, dass ein Mittel, welches die Absonderung der Galle vergrössert, ihre Zusammensetzung aber gar nicht verändert, in unseren Fällen gar nicht wünschenswerth erscheint, da es die Bildung der Niederschläge in den Gallengängen nicht nur nicht vermindert, sondern sogar befördert, indem es in seinen Eigenschaften unverändertes Material in grösseren Mengen zuführt. Und umgekehrt muss ein Mittel, welches Schwankungen in der Zusammensetzung des Lebersecretes bewirkt, dadurch, dass es die Absonderung einer flüssigeren und ihren Bestandtheilen nach der normalen näher stehenden Galle bedingt, einen mehr oder weniger günstigen Effect bei Cholelithiasis auch in dem Falle äussern, wenn es die allgemeine Gallenquantität nicht beeinflusst oder sie sogar vermindert. Daraus erhellt, dass das Studium der Wirkung der Alkalien auf die Zusammensetzung überhaupt von nicht geringerer, sondern vielleicht sogar viel bedeutenderer Wichtigkeit ist, als ihr Einfluss auf die Quantität der Galle, und in Betracht der in dieser Richtung fehlenden experimentellen Untersuchungen erregte es unser Interesse in hohem Grade.

Gehen wir nun zur Beschreibung der Anordnung unserer Versuche und sodann zum Studium und zur Analyse der Experimente selbst über.

Alle unsere Versuche sind an Hunden ausgeführt, welche überhaupt das beste Material für solche Art Untersuchungen abgeben. Von dem Wunsche geleitet, unsere Beobachtungen den Bedingungen der klinischen Untersuchungen an Menschen möglichst zu nähern, legten wir unseren Thieren beständig permanente Gallenblasenfisteln nach der allgemein gebräuchlichen Methode an [1]), wobei, wie wir zu erwähnen schon Gelegenheit gehabt haben, der Ductus choledochus nicht unterbunden wurde. In die Gallenblase stellten wir anfangs eine bei Anlegung von Gallen- und Magenfisteln gewöhnlich gebräuchliche Silberröhre ein, kamen aber in der Folge zu der Ueberzeugung, dass es viel zweckentsprechender sei, die Fistel ohne Cantüle anzulegen. Die eingeführte Röhre unterhält eine fortwährende starke Reizung der Wundflächen, auf welchen Granulationen in grosser Menge sich entwickeln. Diese letzteren sondern viel Eiter ab, welcher, sich mit der Galle vermischend, die Untersuchung höchst erschwert. Ausserdem verschliessen die schnell anwachsenden Granulationen trotz täglicher Sondirung die Oeffnung der Röhre und die Galle hört auf heraus-

1) S. Cyon's Methodik der physiol. Experimente u. Vivisectionen. St. Petersburg 1876. S. 287.

zufliessen; dieses ist nun in dem Falle, dass es, wie bei unserer Untersuchung wünschenswerth ist, eine ganze Reihe vergleichender Versuche an einem und demselben Thiere auszuführen, recht störend. Bei Anlegung von Fisteln ohne Röhren scheidet die Wunde sehr wenig Eiter aus, so dass die Galle sehr bald nach Beginn der Aufsammlung ganz rein herausfliesst, die Sondirung der Wunde aber macht es möglich, das Zuheilen der Fistel während einer beliebig langen Zeit zu verhindern. Da endlich das Thier in der von Versuchen freien Zeit in Folge der sich durch Zusammenziehen schliessenden Hautwunde keine Galle verliert und die Galle nur dann herausfliessen kann, wenn eine entsprechende Glasröhre eingeführt wird, so ist bei solchen Untersuchungen die Anlegung von Fisteln ohne Einfügung einer permanenten Silberröhre vorzuziehen.

Da wir nicht allein die Wirkung der alkalischen Mittel von den oben genannten Standpunkten aus zu untersuchen vorhatten, sondern uns auch mit dem vergleichenden Studium ihres Einflusses zu beschäftigen beabsichtigten, waren wir bemüht, an jedem Thier die ganze Reihe der beabsichtigten Versuche zu veranstalten. Die Versuche wurden begonnen, sobald nur die zur Anlegung der Fistel gemachte Wunde vernarbt war und das Thier sich von der Operation erholt hatte, und wurden in einer gewissen, grösstentheils derselben Reihenfolge ausgeführt, wobei zwischen den einzelnen Versuchen unbedeutende, immer gleiche Zeitintervalle zur Erholung des Thieres eingehalten wurden. Nach Beendigung der ganzen Reihe von Untersuchungen wurde dem Thiere eine längere Erholungszeit von einigen Tagen gegeben, wonach die Experimente von Neuem begannen u. s. w.

Um die Möglichkeit zu haben, solche einzelne Beobachtungen mit einander zu vergleichen, mussten wir natürlich unsere Thiere zur Zeit der Ausführung der Experimente in vollkommen gleiche äussere Bedingungen bringen, da sonst unter Einfluss letzterer die Ergebnisse der einzelnen Versuche so sehr verändert würden, dass sie mit einander nicht zusammengestellt werden könnten. Obwohl es bei einer gewissen Veränderlichkeit der Gallenabsonderung nicht zu hoffen war, dass man vollkommen parallele Resultate erzielen könne, erwarteten wir dennoch, dass die Vergleichung von aus einer grossen Zahl identischer, unter möglichst gleiche äussere Bedingungen gestellter Versuche erhaltenen Daten uns die Möglichkeit geben werde, wenigstens annähernd einige Schlüsse hinsichtlich der uns beschäftigenden Frage zu ziehen.

Weiter hatten wir die Aufgabe, die für unsere Untersuchungen passenden Bedingungen zu erwählen. Dabei liegt es auf der Hand, dass

wir diejenige Versuchsanordnung vorziehen mussten, bei welcher die Galle in ungefähr gleichen Mengen und von gleicher Zusammensetzung abgesondert wurde, oder aber immer dieselben Schwankungen böte, da man sich widrigenfalls über die Ursachen der zur Beobachtung kommenden Veränderungen keine Vorstellung machen könnte. Nach einigen vorläufigen Prüfungen sind wir zu der Ueberzeugung gelangt, dass es am bequemsten sei, unsere Untersuchungen an Thieren zu unternehmen, die vor dem Versuche nicht weniger als 24 Stunden gehungert hatten, da in solchen Fällen die Gallenabsonderung während der für den Versuch nothwendigen Zeit nur unbedeutenden Schwankungen unterliegt, die Galle in für die Analyse genügender Quantität abgesondert wird und die Ernährung des Thieres bei den ihm gestatteten Erholungsstunden nicht besonders stark leidet. Daher liessen wir unsere Thiere während der letzten 24 Stunden vor Beginn des Versuches weder Speise, noch Trank einnehmen. Zwischen den Versuchen aber wurden sie immer um dieselbe Stunde, mit gleicher, in gleicher Quantität gereichter Nahrung gefüttert.

Die Galle wurde mittelst einer in die Fistel eingeführten, auf entsprechende Weise gekrümmten und, damit der Blaseninhalt ungehindert herausfliessen könne, genügend breiten Röhre aufgesammelt. Vor Allem wurde das Gewicht des Secretes, welches in einem gewissen Zeitraum, welcher immer derselbe, nämlich — 30 Minuten blieb, ausgeschieden wurde, auf einer chemischen Wage genau bestimmt. Der Zeitintervall von 30 Minuten schien uns am passendsten, da es bei längerer Dauer unmöglich ist, die Schwankungen in der Gallenabsonderung, welche auch in dieser Zeit oft (besonders im Anfang der Versuche) ziemlich bedeutend sind, zu verfolgen; bei geringerer Zeitdauer aber würde man oft zu wenig Galle erhalten: selbst bei einer halbstündigen Dauer der Aufsammlung mussten wir, um eine für die Analyse genügende Quantität Galle zu erhalten, die einzelnen Portionen vereinigen.

Nach Bestimmung der Quantität der aufgesammelten Galle schritten wir zur Untersuchung ihrer Zusammensetzung. Bei der grossen Anzahl von Portionen, die wir bei jedem Versuche erhielten, und bei der unbedeutenden Grösse der einzelnen Portionen konnten wir die quantitative Analyse aller Bestandtheile der Galle nicht ausführen, was uns übrigens gar kein besonderes Interesse bot. Daher mussten wir uns mit der Untersuchung blos der wichtigsten Bestandtheile begnügen und bestimmten in jeder Portion das Gewicht des festen Rückstandes, welcher nach Entfernung des Wassers er-

halten wird, und dann die Quantität der extrahirbaren festen Stoffe aus dem Rückstande mittelst absoluten Alkohols und sodann Aethers — bei Behandlung des von Alkohol befreiten Alkoholextractes mit letzterem. So waren wir denn im Stande, die Schwankungen aller wesentlichen Elemente der Galle zu verfolgen: erstens des Wassers, zweitens des Schleimes, welcher den grössten Theil des in absolutem Alkohol unlöslichen Restes bildete, drittens der gallensauren Salze, aus welchen hauptsächlich die Masse der Stoffe bestand, welche im absoluten Alkohol und nicht im Aether gelöst wurden, und endlich viertens des Cholestearins, Lecithins, der Fette und Seifen, welche alle in das Aetherextract übergingen und nach Entfernung des Aethers durch Abwiegen bestimmt wurden [1]). Die Analyse aller dieser Stoffe wurde nach den allgemein gebräuchlichen Methoden und mit Beachtung aller für die Erreichung des bei unseren vergleichenden Untersuchungen erforderlichen Grades von Genauigkeit nothwendigen Cautelen ausgeführt. Nur hinsichtlich der Auswaschung des nach Verdunstung des Alkoholextractes erhaltenen festen Rückstandes mit Aether mussten wir einigermaassen besondere Vorsichtsmaassregeln treffen. Wenn man zu solch einer Masse Aether giesst, so wird sie gewöhnlich gleich oder nach einer gewissen Zeit ausserordentlich zähe, und daher der Behandlung mit Aether sehr schwer zugänglich. Daher vermischten wir sie bei der Extrahirung mit Aether mit ziemlich grobkörnig zerstossenem reinem Glase, welches in grosser Menge hinzugefügt wurde. Bei dieser Methode ging die Extraction immer viel schneller und vollkommener vor sich.[2])

Sammelt man die Galle unter diesen Bedingungen auf und unterwirft sie der Untersuchung, so erweist es sich, dass die Galle anfangs in sehr grossen Massen und von bedeutender Dichtigkeit abgesondert wird, sodann aber wird sowohl ihre Quantität, als auch ihr specifisches Gewicht sehr rasch vermindert und nur nach 2—3 Stunden wird sie endlich gleichmässiger, wobei dennoch eine allmähliche, jetzt zwar schon sehr unbedeutende Verminderung ihrer Quantität und ein gleich allmähliches und langsames Anwachsen ihres specifischen Gewichtes zum Vorschein kommt. Solche Schwankungen

1) Vgl. R. Maly, Chemie der Galle in Handb. d. Physiologie. Herausgegeben von L. Hermann. 1880. Bd. V. S. 120, 121 u. A.

2) Gewöhnlich werden bekanntlich die gallensauren Salze aus der Mischung des Alkoholextractes mit einer grossen Quantität Aether herauskrystallisirt und in Form der Krystalle bestimmt. Da aber die vollständige Auskrystallisirung sehr viel Zeit, manchmal sogar einige Wochen erfordert, so konnten wir uns bei unseren Untersuchungen dieser Methode nicht bedienen.

in der Quantität und der Zusammensetzung der Gallensecretion im Anfange des Versuches wurden beständig beobachtet und müssen durch die im Hungerzustande stattfindende Stagnation der Galle in der Blase und in den Gängen erklärt werden. Die sehr lange Zeit aber, welche erforderlich ist, damit der Einfluss der Beimischung von lange zurückgehaltener Galle besonders auf die Zusammensetzung des Blaseninhaltes verwischt werde, kann scheinbar dadurch erklärt werden, dass die Galle bei der Stagnation in den Gängen denselben Veränderungen unterliege, wie auch in der Blase, und auf solche Art verändert, fester und zäher geworden den langen Weg von dort bis zum Ausgange der Fistel nur langsam zurücklegen könne. Wodurch aber diese Schwankungen in der Zusammensetzung der Galle auch immer bedingt werden, wir haben ihrer hier nur deshalb erwähnt, weil es, so lange sie fortdauern, unmöglich ist, zu den Beobachtungen über den Einfluss irgend eines Mittels zu schreiten. Daher haben wir, überflüssigen Verbrauch von Zeit und Materialien zu ihrer Verarbeitung vermeidend, bei unseren Versuchen die ersten Portionen der Galle gar nicht aufgesammelt, da wir stets abwarten mussten, bis die Gallenabsonderung ihrer Quantität und Zusammensetzung nach eine constante geworden sei.

Gewöhnlich wurden unsere Versuche so ausgeführt, dass wir 3 und mehr Stunden lang der während des Hungerzustandes zurückgehaltenen Galle freien Abfluss gestatteten. Sodann sammelten wir einige Portionen (grösstentheils 3) auf, um die Zusammensetzung der unter gewöhnlichen Bedingungen abgesonderten Galle zu bestimmen, führten dann das zu prüfende Mittel ein und beobachteten die Absonderung während einer mehr oder weniger langen Zeit. So waren wir also im Stande, die Schwankungen in der Quantität und Zusammensetzung der Galle vor und nach Einführung irgend eines Mittels zu vergleichen und daraus den Einfluss desselben festzustellen. Doch versteht es sich von selbst, dass es uns, um auf Grund solcher Versuche zu constatiren, welche von den zur Beobachtung kommenden Veränderungen in der Gallenabsonderung der Wirkung des betreffenden Mittels zugeschrieben werden müsse, nothwendig war, zu wissen, wie die Galle während des Versuches abgesondert werde, wenn unter denselben Umständen keine Substanz eingeführt worden wäre.

Um dieser nothwendigen Forderung zu genügen, studirten wir in jeder Reihe unserer Untersuchungen — zuerst im Anfang derselben, sodann von Zeit zu Zeit auch zwischen den einzelnen Versuchen — die Veränderung in der Gallenabsonderung unter den Be-

dingungen unserer Versuche ohne Einführung irgend welcher Arzneimittel. Die Ergebnisse dieser Experimente gaben uns sodann die nothwendigen Daten zu Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirkung der zu untersuchenden Mittel, da wir in Folge der vollständigen Gleichheit der äusseren Bedingungen in jeder Reihe unserer Untersuchungen berechtigt waren, anzunehmen, dass auch in den übrigen Versuchen die Gallenabsonderung dieselben Veränderungen erlitten haben würde, wenn das betreffende Mittel nicht eingeführt worden wäre. Diese Voraussetzung fand de facto ihre Bestätigung darin, dass in allen solchen Controlversuchen derselben Reihe die Gallenabsonderung ungefähr dieselben Schwankungen erlitt.

Da wir bei der weiteren Auseinandersetzung unserer Untersuchungen des Vergleiches wegen beständig zu den Veränderungen der Gallenabsonderung, wenn die Galle während einer langen Zeit aufgesammelt wird, ohne dem Einflusse irgend eines Mittels ausgesetzt zu sein, zurückkehren müssen, führen wir hier beispielsweise die Tabelle der Zahlendaten eines solchen Versuches an. Dieser gehört zu derselben Reihe, auf welche wir noch mehrere Male als Beispiel hinweisen werden und ist unter ganz denselben Bedingungen ausgeführt, wie die übrigen. Während 24 Stunden vor demselben erhielt das Thier weder Speise noch Trank. Zuerst wurde die Galle nicht aufgesammelt, sondern floss während 3½ Stunden aus der in die Fistel eingeführten Glasröhre frei heraus. Sodann erst fingen wir an die Galle aufzusammeln, sammelten wie gewöhnlich 20 halbstündige Portionen auf und unterwarfen dieselben der gewöhnlichen Untersuchungsart. Die ersten 4 Portionen wurden einzeln analysirt, die folgenden aber wurden zu je zwei mit einander verbunden. Letzteres thaten wir, weil wir in unseren Versuchen die alkalischen Mittel während der Aufsammlung der 4. Portion einführten und die darnach folgenden Portionen gewöhnlich bedeutend kleiner waren, so dass, um eine für die Analyse genügende Quantität Galle zu erhalten, je zwei von ihnen zusammen untersucht werden mussten. Daher haben wir, um vollkommen parallele Daten zu erhalten, uns als besondere Regel gestellt, bei allen Versuchen von der 5. bis zur 20. Portion für die Analyse je zwei nach einander folgende Portionen zu verbinden, d. h. im Ganzen in 8 Portionen zu analysiren.

Die Ergebnisse der auf solche Weise entstandenen 12 Portionen sind in Tabelle No. 1 (S. 65) vorgeführt.

Bei Betrachtung dieser Tabelle ersehen wir, dass die Galle während der ganzen Dauer der Aufsammlung ziemlich gleichmässig ausgeführt wurde, wobei die Quantität im Allgemeinen allmählich immer

Tabelle No. 1.

N. N. der Portionen der Reihenfolge nach.	Absolute Quantität (in Grm.) der in einer Zeiteinheit ausgeführten						Procentgehalt der Galle an				
	allgemeinen Masse der Galle.	festen Bestandtheile überhaupt.	Wassers.	Stoffe			festen Bestandtheilen überhaupt.	Wasser.	Stoffen		
				in absol. Alkohol unlösliche.	in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlösliche.	in Aether lösliche.			in absol. Alkohol unlöslichen.	in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlöslichen.	in Aether löslichen.
1	2,834	0,333	2,501	0,051	0,270	0,012	11,7	88,3	2,2	9,5	0,487
2	3,888	0,414	3,474	0,073	0,341	0,018	10,7	89,3	2,4	8,3	0,460
3	2,841	0,321	2,520	0,037	0,274	0,013	11,3	88,7	2,1	9,2	0,460
4	2,050	0,246	1,804	0,042	0,204	0,009	12,0	88,0	2,5	9,5	0,440
5	2,583	0,232	1,851	0,047	0,185	0,010	11,1	88,9	2,6	8,5	0,450
6	2,181	0,248	1,933	0,057	0,291	0,011	11,3	88,7	3,1	8,2	0,480
7	1,316	0,146	1,170	0,025	0,141	0,007	12,9	87,1	2,6	10,2	0,500
8	1,287	0,149	1,138	0,028	0,119	0,006	12,9	88,7	3,0	8,9	0,430
9	1,085	0,177	1,908	0,021	0,111	0,005	11,7	88,3	2,4	9,3	0,490
10	1,913	0,144	1,769	0,047	0,187	0,010	14,0	86,0	4,2	9,8	0,501
11	1,340	0,163	1,177	0,025	0,139	0,006	12,2	87,8	2,3	9,9	0,450
12	1,525	0,193	1,332	0,028	0,169	0,009	12,7	87,3	2,5	10,2	0,560

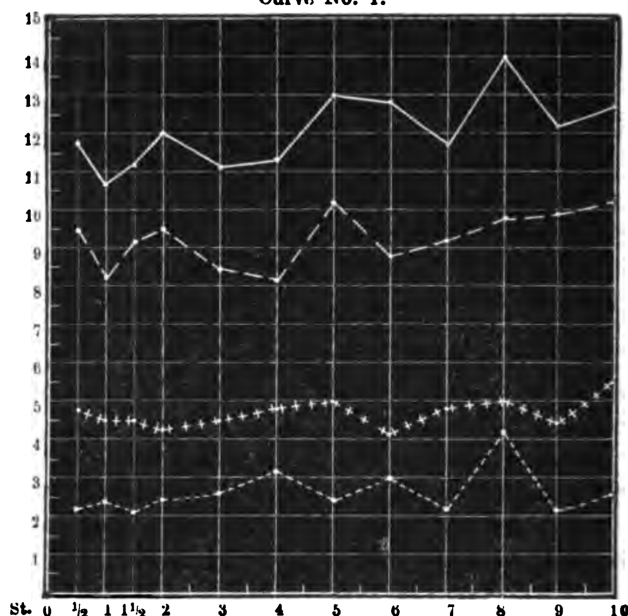
kleiner wurde. Ebenso allmählich sank auch die Quantität aller übrigen Bestandtheile der Galle, obwohl nicht so rasch.

Das Studium der Schwankungen im Procentgehalte der Galle zeigt uns, dass ausser der ersten Portion, welche, wahrscheinlich in Folge der noch während des Hungerns zurückgehaltenen Galle eine grössere Consistenz zeigte, als die nachfolgenden, alle übrigen Portionen im Allgemeinen eine Neigung zu beständiger Verdichtung beobachten lassen, welche durch fast gleiche Steigerung des Procentgehaltes aller festen Bestandtheile bedingt wird. Die Quantität des ausgeführten Wassers sinkt schneller als die der festen Bestandtheile.

Um die Veränderungen der Gallenabsonderung in diesem Versuche evidenter zu machen und um dieselben mit den weiter unten angeführten Veränderungen unter Einfluss der alkalischen Mittel besser vergleichen zu können, stellen wir die von uns hinsichtlich des Procentgehaltes der Galle erhaltenen Zahlendaten graphisch in Form folgender Curve dar. Wie gewöhnlich dienen auf ihr die Theilungen der Abscisse zur Bezeichnung der Zeit, in gegebenem Falle derjenigen, während welcher die einzelnen Portionen Galle aufgesammelt werden; jede Theilung entspricht einer halben Stunde. An den Ordinaten ist den Theilungen der ersten Verticallinie entsprechend die relative Menge der wichtigsten Gallenbestandtheile in jeder Portion dargestellt, wobei die in Form einer ununterbrochenen Linie dargestellte Curve die Schwankungen im Gehalte aller festen Bestandtheile im Allgemeinen bezeichnet, die aus Strichen bestehende

Curve die Veränderungen im Gehalt an in absolutem Alkohol löslichen, in Aether unlöslichen Stoffen, d. h. hauptsächlich an gallensauren Salzen darstellt, die aus Punkten gebildete die Quantität der in absolutem Alkohol unlöslichen Stoffe d. h. des Schleimes, und endlich die aus Kreuzen bestehende Curve die Veränderungen des Gehaltes an in Aether löslichen Stoffe, d. h. Cholestearin, Lecithin, Fetten und Seifen, bezeichnet. Die Theilungen der ersten Verticallinie zeigen den dort placirten Zahlen entsprechend den Procentgehalt der wichtigsten Gallenbestandtheile in der untersuchten Portion, so dass also die Curven die Zahl der in hundert Theilen Galle enthaltenen Theile fester Bestandtheile anzeigen. Nur die in Aether löslichen Stoffe mussten wir, in Folge ihres verhältnissmässig geringen Gehaltes in der Galle, um zu grosse Dimensionen der Curve zu vermeiden und die Schwankungen desselben deutlich genug darzustellen, in grösseren Quantitäten Galle, nämlich in 1000 Theilen anzeigen.

Curve No. 1.



Die Betrachtung dieser Curve erweist, dass, nachdem die zweite Portion in Folge oben angezeigter Ursache verdünnt wird, der Gehalt aller festen Bestandtheile, ungeachtet der ziemlich bedeutenden Schwankungen, allmählich anwächst, wie das Steigen aller Linien, welches in der Curve der festen Bestandtheile überhaupt und der der gallensauren Salze besonders stark ausgeprägt ist, anzeigt.

Aehnliches wurde auch in anderen Controlversuchen solcher Art beobachtet, so dass wir diese Schwankungen in der Gallenabsonderung unter den Bedingungen unserer Untersuchungen für normale ansehen und unsere Folgerungen über den Einfluss des einen oder des anderen Stoffes durch sie begründen können.

Doch müssen wir zu letzterem Zweck noch einen Nebenumstand, welcher bei unseren wichtigsten Versuchen immer stattgefunden hat, nach Möglichkeit ausschliessen; wir meinen die Einführung der Sonde, vermittelst welcher die zu prüfenden Mittel in den Magen des Thieres eingeführt wurden. Da diese Manipulation offenbar einen gewissen mehr oder weniger grossen Einfluss auf die Gallenabsonderung ausüben konnte, so haben wir zur Aufklärung dieses Umstandes einige Controlversuche unternommen. Diese Versuche haben erwiesen, dass die Gallensecretion unter Einfluss der Sondirung Veränderungen nur dann erleide, wenn das Thier dabei viel Bewegungen ausführt; gewöhnt es sich an die Einführung der Sonde und verhält sich dabei ruhig, so werden gar keine Veränderungen in der Gallenabsonderung beobachtet. Daher werden wir keine Beispiele solcher Controlversuche anführen, sondern uns mit dem Gesagten begnügen und bei der Betrachtung unserer weiteren Untersuchungen blos diejenigen Experimente berücksichtigen, welche an die Einführung der Sonde gewöhnten Thieren ausgeführt worden sind.

Bevor wir zur Betrachtung unserer Versuche über die alkalischen Mittel übergehen, müssen wir vorläufig noch einige allgemeine Bemerkungen hinsichtlich der von uns gewählten Mittel und der Form ihrer Anwendung vorausschicken.

Da wir diesen unseren Untersuchungen eine verhältnissmässig kurze Zeit widmen konnten, war es uns unmöglich, den Einfluss aller alkalischen Mittel zu studiren und waren wir deshalb genöthigt, uns auf die wesentlichsten d. h. in gegebenem Falle gebräuchlichsten zu beschränken. In diesem Sinne nimmt das doppelt-kohlensaure Natron die wichtigste Stellung ein, so dass es von einigen Autoren sogar als Eckstein der Therapie mit Alkalien [1]) und als einziges, die Anwendung in der Therapie verdienendes alkalisches Mittel [2]) bezeichnet wird. Nach dem doppelt-kohlensauren Natron folgt seiner Verbreitung nach das schwefelsaure, welches gewöhnlich dem ersteren beigefügt wird. Diese zwei Mittel bilden den Hauptbestandtheil

1) Fossangrives, Art. „Sonde“ im Diction. Encycloped. des Sciences médicales.

2) Hirtz, Art. „Alcalins“ im Nouv. Diction. de Médecine et de Chirurgie pratiques. Tome I.

aller Mineralwässer, welche vorzugsweise und mit grösstem Erfolge in der Therapie der Leber- und der Gallenwege-Krankheiten angewendet werden, und wenn man sich der Mineralwässer nicht bedienen kann, in Form künstlicher Lösungen verordnet, allen übrigen alkalischen Mitteln vorgezogen werden. Auf diese Mittel nun beschlossen wir unsere Untersuchungen zu beschränken und ihre Wirkung sowohl in künstlich zubereiteten Lösungen verschiedener Concentration und Temperatur, als auch in Form der gebräuchlichsten alkalischen Mineralwässer — von den deutschen — Karlsbad, von den französischen Vichy, Quelle Grande-Grille und von den russischen Essentuki, Quelle No. 17 (Kaukasus) zu prüfen. Da ausserdem die alkalischen Mittel in der Therapie grösstentheils in Verbindung mit Wasser gereicht werden, in unseren Versuchen ausschliesslich in Form von Wasserlösungen eingeführt wurden und es andererseits nachgewiesen ist, dass das Wasser die Gallenabsonderung ohne Zweifel beeinflusst, so mussten wir eine Reihe vergleichender Untersuchungen mit solchen Quantitäten Wasser anstellen, welche wir gewöhnlich in Verbindung mit den Alkalien einführten.

Zur Auseinandersetzung aller dieser Untersuchungen wollen wir nun übergehen und beginnen mit der Betrachtung der Wirkungsweise der erwähnten Mineralwässer, sodann werden wir den Einfluss künstlich zubereiteter Lösungen einzelner alkalischer Mittel betrachten und mit den vergleichenden Versuchen über die Veränderungen der Gallenabsonderung unter Einfluss des Wassers enden.

I. Versuche mit Mineralwässern.

Bei den Versuchen mit Mineralwässern führten wir immer ein und dieselbe Quantität Flüssigkeit in den Magen des Thieres; diese Quantität betrug 250 C.-Ctm., was den Magen eines grossen Hundes durchaus nicht beschweren konnte und dabei, wie wir uns aus unseren Versuchen überzeugen konnten, zur Erzielung eines prägnantes Effectes vollkommen genügend war. Während unserer Untersuchungen bedienten wir uns zu verschiedenen Zeiten der Galle verschiedener Hunde, da aber einer unter ihnen sowohl hinsichtlich seiner Ernährung, als auch der bequemen Aufsammlung der Galle die grösste Constanz bot, so werden wir, um Differenzen, welche durch die Individualität verschiedener Versuchsthiere erhalten werden können, zu vermeiden, hier nur die bei Versuchen an diesem Hunde erhaltenen Tabellen und Curven vorführen. Obwohl die Daten eines einzeln genommenen Versuches eine gewisse Unbeständigkeit zeigen, so kann man sich dennoch aus einer ganzen Reihe gleichartiger Beobach-

tungen eine deutliche Vorstellung von der Wirkungsweise des gegebenen Mittels machen. Von jeder Versuchsgruppe führen wir je eine Tabelle an und werden uns bemühen, die Schwankungen im Procentgehalt der Galle an den wichtigsten Bestandtheilen graphisch zu illustriren.

Nachdem wir diese Bemerkungen vorausgeschickt, gehen wir zu dem Studium der Wirkung der Mineralwässer über.

a) Essentuki, No. 17.

Unter den Indicationen für den Gebrauch dieser Quelle nehmen die Krankheiten der Leber, welche mit Störungen der Gallensecretion, welche zur Bildung von Concrementen führen, verbunden sind, eine hervorragende Stellung ein. Dr. Smirnoff spricht in seiner Arbeit [1]) über den Nutzen, welchen die Kranken bei Gallensteinen vom systematischen Gebrauch dieser Quelle verspüren.

Docent Bogoslowsky [2]) weist auf die intensive Färbung der Excremente, welche beim Gebrauch dieser Quelle beobachet wird, also auf ein Merkmal hin, welches die gesteigerte Gallensecretion ausser Zweifel stellt. Der Umstand, dass diese Quelle als hauptsächlichsten Bestandtheil das doppelt-kohlensaure Natron (nach Ljotensky und Schmidt bis 0,63 pCt. enthält), macht auf Grund der oben angeführten auf empirischem Wege erlangten Daten über den Einfluss der alkalischen Mittel die Annahme einer günstigen Wirkungsweise des Essentuker Wassers bei Cholelithiasis höchst wahrscheinlich.

Da unter den russischen Mineralquellen Essentuki, Quelle Nr. 17 bei Gallenconcrementen am häufigsten gebraucht wird, so hielten wir es für unsere Pflicht, gerade diese Wirkungsseite genannter Quelle zu eruiren. Wir lassen die Tabelle No. 2 eines Versuches mit heissem (+ 45 ° C.) Essentuker Wasser, welches beim Beginn der Aufsammlung der 4. Gallenportion in einer Quantität von 250 C.-Ctm. eingeführt wurde, folgen (s. S. 70).

Die Quantität der durch die Blase in einer Zeiteinheit durchgegangenen Galle bot, wie wir aus den Zahlen der zweiten Columne ersehen, keine ausgeprägten Schwankungen: die ersten Portionen sind nach Einführung des Mineralwassers etwas kleiner geworden, wonach ihr Gewicht scheinbar sehr unbedeutend steigt; was nun die Consistenz der Galle anbetrifft, so sehen wir sie unter dem Einfluss

1) Essentuker alkalische Quellen im Kaukasus u. s. w. Moskau 1873. S. 276 ff. (Russisch).

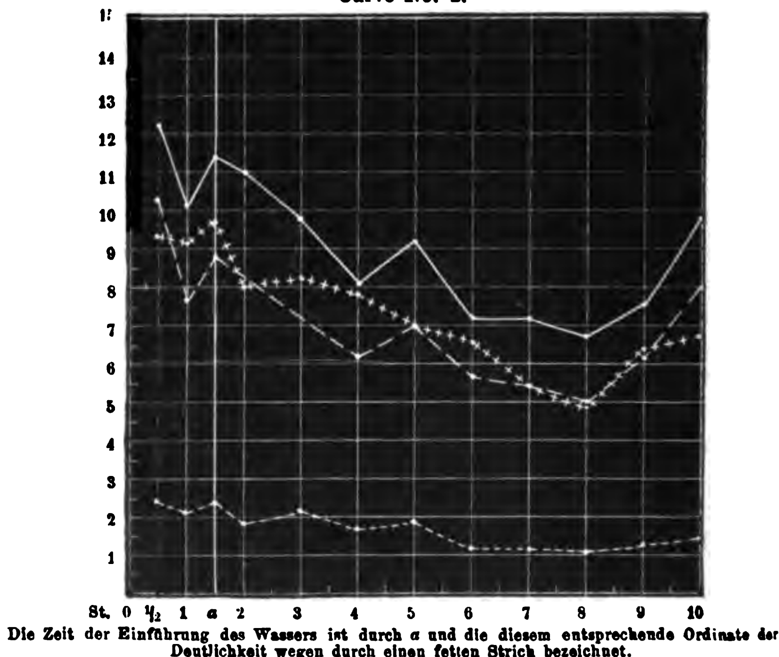
2) Die Mineralquellen von Pjatigorsk und Umgegend. Moskau 1881. S. 88 (Russisch).

Tabelle No. 2.

N. N. der Portionen.	Absolute Quantität der in einer Zeiteinheit ausgeführten						Procentgehalt der Galle an				
				Stoffe					Stoffen		
	allgemeinen Masse der Galle.	festen Bestandtheilen überhaupt.	Wassers.	in absol. Alkohol unlöslich.	in absol. Alkoh. lösl., im Aether unlöslich.	in Aether lösliche.	festen Bestandtheilen im Allgemeinen.	Wasser.	in absol. Alkohol löslich.	in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlöslich.	in Aether löslich.
1	0,878	0,099	0,779	0,022	0,069	0,008	12,4	87,6	2,5	9,4	0,939
2	0,980	0,101	0,879	0,022	0,070	0,009	10,3	89,7	2,2	7,6	0,919
3	0,834	0,096	0,738	0,020	0,058	0,008	11,5	88,5	2,4	8,7	0,959
4	0,630	0,079	0,861	0,012	0,062	0,005	11,0	89,0	1,9	8,3	0,800
5	0,616	0,066	0,550	0,013	0,042	0,005	9,8	90,2	2,1	7,2	0,812
6	0,892	0,091	0,901	0,016	0,068	0,007	8,1	91,9	1,6	6,1	0,784
7	0,846	0,080	0,766	0,015	0,059	0,006	9,4	90,6	1,8	7,0	0,709
8	0,610	0,044	0,566	0,008	0,032	0,004	7,1	92,9	1,2	5,6	0,656
9	1,271	0,090	0,181	0,014	0,069	0,007	7,1	92,9	1,1	5,5	0,550
10	0,810	0,054	0,756	0,009	0,041	0,004	6,7	93,3	1,1	5.1	0,500
11	0,793	0,060	0,733	0,010	0,045	0,005	7,5	92,5	1,3	6,2	0,630
12	1,049	0,107	0,889	0,016	0,084	0,007	9,8	90,2	1,5	8,0	0,670

unserer Quelle bedeutenden Schwankungen unterliegen. Diese Schwankungen sind aus folgender Curve zu ersehen.

Curve No. 2.



Die Zeit der Einführung des Wassers ist durch *a* und die diesem entsprechende Ordinate der Deutlichkeit wegen durch einen fetten Strich bezeichnet.

Bei Betrachtung unserer Curve bemerken wir Folgendes: Die drei ersten halbstündigen Portionen bieten Schwankungen des festen

Rückstandes, welche 1—2 pCt. nicht übersteigen. Sogleich nach Einführung des Mineralwassers, deren Moment auf der Abscisse durch *a* bezeichnet ist, sinkt die Consistenz allmählich und ziemlich lange und nur während der zwei letzten Stunden des Versuches weisen die Curven von Neuem darauf hin, dass die Consistenz wieder steigt. In der 5. Stunde findet eine unbedeutende Schwankung statt, welche sich durch Steigerung der Consistenz der Galle äussert; doch fährt letztere während der folgenden 3 Stunden fort, weiter zu sinken. Die auf unserer Curve in der 5. Stunde gebildete Welle ist keine zufällige, sondern im Gegentheil eine sehr constant auftretende, wie wir es mehr als einmal zu bemerken Gelegenheit haben werden; natürlich kann ihre Grösse und die Zeit ihres Erscheinens variiren, doch bleibt sie fast nie aus. Ferner sehen wir, dass der Procentgehalt der übrigen Bestandtheile in diesem Versuche beiläufig ebenso schwankt, wie der Procentgehalt des festen Rückstandes, so dass also der Gehalt an allen wichtigsten Bestandtheilen der Galle ungefähr in der gleichen Weise verändert wurde.

Aehnliche Veränderungen haben wir auch in allen übrigen Versuchen mit dem Essentukischen Wasser beobachtet. Um aber aus diesen Beobachtungen irgend einen Schluss über den Einfluss des uns beschäftigenden Mineralwassers zu ziehen, müssen wir, wie schon oben erwähnt, die hier erhaltenen Daten mit den aus den Versuchen ohne Einführung irgend eines Stoffes enthaltenen zusammenstellen. Wenden wir uns daher von Neuem zu denselben, indem wir die auf S. 65 u. 66 vorgeführte Tabelle und Curve (No. 1) eines solchen Versuches mit diesen vergleichen.

Dieser Vergleich ergibt, dass die Schwankungen dieser beiden Curven sich von einander scharf unterscheiden. Auf der Curve No. 1 verändert sich der Procentgehalt der wichtigsten festen Stoffe sehr unbedeutend und wächst mit der Zeit allmählich. Auf der Curve No. 2 dagegen wächst die Gallenconsistenz nicht nur nicht an, sondern fängt nach Einführung des Mineralwassers an allmählich immer mehr und mehr zu sinken und erst gegen das Ende des Versuches in der siebenten Stunde nach Einführung des Wassers unbedeutend zu steigen, erreicht jedoch nicht einmal die ursprüngliche Höhe. Das führt nothwendig zu der Folgerung, dass die Quelle Essentuki No. 17 eine allmähliche, ziemlich bedeutende und dauernde Verdünnung der Galle bewirkt. Die Dimension und Dauer dieses Effectes unterlag zwar in einzelnen Versuchen gewissen Schwankungen, doch weichen diese Schwankungen, wenn keine besondere Ursache vorhanden war, von dem angeführten Beispiele wesentlich

nicht ab. — Gehen wir jetzt zum Studium der Wirkung des Karlsbader Wassers auf die Gallensecretion über.

b) Karlsbad, Sprudelquelle.

Die Karlsbader alkalischen Quellen, welche überwiegend Glaubersalz enthalten, haben schon seit lange eine allgemeine Berühmtheit als ein mächtiges Mittel bei Cholelithiasis erlangt. Ihr hauptsächlichster wirksamer Bestandtheit ist das schwefelsaure Natron (0,27 pCt.), in geringerer Menge das doppelt-kohlensaure (0,13 pCt.) und das Chlornatrium (0,1 pCt.) (Ludwig und Mauthner).

Wollen wir nun nachsehen, was für Veränderungen die Zusammensetzung der Galle unter Einfluss der Sprudelquelle erleidet.

Tabelle No. 3.

N. N. der Portionen.	Absolute Quantität (in Grm.) der in einer Zeiteinheit (30 Min.) ausgeführten						Procentgehalt der ausgeführten Galle an				
	allgemeinen Masse der Galle.	festen Bestandtheile überhaupt.	Wassers.	Stoffe: in absol. Alkohol unlöslicher.	Stoffe: in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlöslicher.	Stoffe: in Aether löslicher.	festen Bestandtheilen im Allgemeinen.	Wasser.	Stoffen: in absol. Alkohol unlöslichen.	Stoffen: in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlöslichen.	Stoffen: in Aether löslichen.
1	2,612	0,252	2,360	0,056	0,190	0,006	9,7	90,3	2,1	7,3	0,229
2	1,110	0,118	0,992	0,050	0,064	0,004	10,6	89,4	4,5	5,9	0,360
3	1,128	0,131	0,997	0,040	0,087	0,004	11,8	88,2	5,5	7,7	0,354
4	2,130	0,218	1,912	0,054	0,159	0,005	10,3	89,7	2,5	7,4	0,235
5	1,996	0,118	1,878	0,048	0,068	0,002	5,9	94,1	2,4	3,9	0,100
6	0,682	0,069	0,613	0,025	0,042	0,002	10,2	89,8	3,6	6,2	0,293
7	2,188	0,181	2,007	0,076	0,100	0,004	8,3	91,7	3,5	4,6	0,205
8	1,550	0,120	1,430	0,035	0,081	0,004	7,8	92,2	2,2	5,2	0,258
9	2,665	0,121	2,543	0,034	0,083	0,004	4,6	95,4	1,3	3,1	0,150
10	2,598	0,118	2,476	0,064	0,050	0,004	4,6	95,4	2,5	1,8	0,115
11	2,943	0,115	2,828	0,047	0,064	0,004	3,9	96,1	1,6	2,1	0,153
12	0,846	0,089	0,751	0,033	0,052	0,004	10,2	89,8	3,9	6,2	0,539

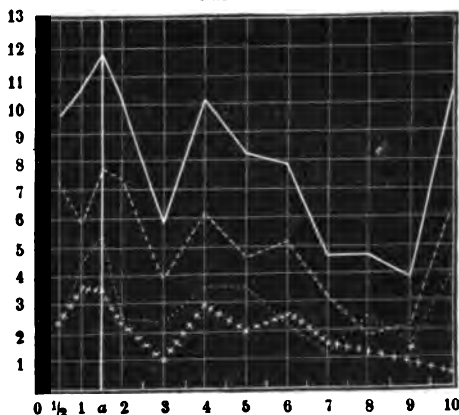
Bei Beginn der Aufsammlung der vierten Portion sind 250 C.-Ctm. Karlsbad von + 45 C. eingeführt worden.

Betrachten wir die zweite Columne, aus welcher zu ersehen ist, wie sich die Quantität der Galle, welche in halbstündigen Zeitintervallen aus der Gallenblasenfistel ausgeschieden wurde, verändert hat. Wenn wir sie mit der entsprechenden Columne auf Tab. No. 1 vergleichen, wo wir es mit normaler Gallensecretion ohne Einwirkung irgend eines Mittels zu thun hatten, so bemerken wir, dass die Quantität der Galle unter Einfluss der Sprudelquelle Neigungen zeigt, zu steigen. Wenn wir die 6. und 12. Portion ausser Acht lassen, so sind die übrigen von der 4. bis zur 11. fast zweimal so gross, wie die 2. und 3.; solch ein Verhalten fällt noch mehr in die Augen, wenn wir uns in Erinnerung bringen, dass, wie wir in dem Bei-

spiele unserer normalen Versuche gesehen haben, bei gewöhnlichen Bedingungen von der 3.—4. Stunde des Versuches an das Gewicht der Portionen anfängt zu sinken. Hinsichtlich des verminderten Gewichtes der 6. Portion in diesem Versuche können wir Folgendes sagen: Fast immer wird nach Einführung von Mineralwasser einer alkalischen Lösung oder einfachen Wassers die Quantität der durch die Blase fliessenden Galle über 1 oder über 1 ½ Stunden vermindert. Diese Verminderung hält nicht lange an und wird darnach gewöhnlich die Galle von Neuem in grösserer Quantität, als vor der Einführung der Flüssigkeit, ausgeschieden.

Um zu sehen, wie sich in unserem Versuche die Zusammensetzung der Galle unter dem Einfluss des Karlsbader Wassers verändert habe, wollen wir folgende Curve betrachten.

Curve No. 3.



Bei a werden 250 C.-Ctm. Karlsbader Wasser eingeführt. Die in Aether löslichen Stoffe sind in 1:1000 Theilen angezeigt.

Vor der Einführung des Wassers zeigte die Galle wie gewöhnlich Neigung, ihre Consistenz während der ersten 2 halbstündigen Intervalle zu erhöhen; bei Beginn der Aufsammlung der 4. Portion wurde das Wasser eingeführt und sogleich fing der Procentgehalt der festen Stoffe an zu sinken, was während anderthalb Stunden anhält. Danach fängt aber die Consistenz der Galle an von Neuem, und zwar sehr rasch zu steigen. Solcher Art Schwankung haben wir unter dem Einfluss fast aller von uns studirten Mittel, wie auch unter Einfluss des Wassers beobachtet; die Grösse der nach der Erniedrigung unter Einfluss der Einführung eintretender Erhöhungswelle variirt sehr bedeutend, doch bleibt sie fast nie völlig aus. Nach der Steigerung der Consistenz der Galle folgt von Neuem eine ziemlich bedeutende Senkung derselben, welche 5 Stunden lang andauert. Sodann wird in der 10. Stunde wiederum eine schnelle Hebung der Curve bemerkt, welche wahrscheinlich dadurch erklärt werden kann, dass der Effect des Mineralwassers zu der Zeit schon bedeutend geschwächt ist. Im gegebenen Falle ging diese Hebung rasch, in anderen geht sie dagegen allmählicher vor sich, doch war sowohl in letzterem als auch in ersterem Falle die Galle gegen das Ende des Versuches flüssiger,

als im Anfange. Der Effect der Sprudelquelle dauert also sehr lange an.

Die Curven der Schwankungen im Gehalte an Schleim, dem Alkohol- und Aetherextracte verlaufen der Curve des festen Rückstandes fast parallel; die unter Einfluss des Karlsbader Wassers eintretende Verdünnung der Galle wird also durch gleiche Verminderung der Quantität aller wichtigsten Bestandtheile derselben bedingt. Wenn wir die in diesem Versuche erhaltenen Daten mit denen verglichen, die wir hinsichtlich der Gallensecretion unter denselben Versuchsbedingungen, aber ohne Einführung irgend eines Stoffes erhalten haben, so ersehen wir, dass der Einfluss der Sprudelquelle auf die Zusammensetzung der Galle ein doppelter ist: a) wird die Quantität des Secretes, welches aus der Gallenblasenfistel herausfliesst, vergrössert und b) wird der Gehalt an festen Bestandtheilen vermindert, d. h. die Galle mehr oder weniger bedeutend flüssiger.

c) Vichy (Quelle Grande-Grille).

Ihrer Wirksamkeit bei Cholelithiasis wegen werden die Vichy-Wässer und unter ihnen besonders die Quelle Grande-Grille den Karlsbader Quellen immer zur Seite gestellt. In dieser Quelle nimmt der Quantität nach das doppelt-kohlensaure Natron die erste Stelle ein (0,49 pCt.), ihm folgt das Chlornatrium (0,05 pCt.) und nur in geringen Mengen das Glaubersalz (0,03 pCt.) (Bouquet). Foglich ist das Verhältniss zwischen Soda und Glaubersalz im Vichy-Wasser demselben Verhältniss im Karlsbader Wasser entgegengesetzt. In Betracht der allgemein anerkannten wohlthätigen Wirkungsweise dieser Quelle bei der Gallensteinkrankheit und in Betracht dessen, dass sie als Repräsentant einer ganzen Gruppe von Wässern ähnlicher Zusammensetzung dienen kann, haben wir eine Reihe von Versuchen mit derselben angestellt. Um nun die Resultate letzterer zu studiren, wollen wir die Tabelle No. 4 eines solchen Versuches, welcher als Beispiel aller übrigen dient, betrachten.

Bei Aufsammlung der 4. Portion sind 250 C.-Ctm. Grande-Grille von $+ 45^{0}$ C. eingeführt.

Lenken wir unsere Aufmerksamkeit auf die Quantität der in gleichen Intervallen ausgeführten Galle vor und nach der Vichy-Einführung, so beobachten wir in diesem Versuche einen prägnanten Effect: Das Gewicht unserer Portionen ist unter Einfluss des Mineralwassers gestiegen.

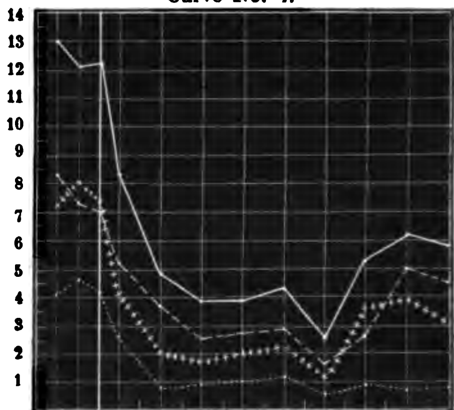
Schon die 4. Portion, während deren Aufsammlung das Wasser eingeführt wurde, ist an Gewicht zweimal so gross, wie jede der

Tabelle No. 4.

N. N. der Portionen.	Absolute Quantität (in Grm.) der in einer Zeiteinheit (30 Min.) ausgeführten						Procentgehalt der ausgeführten Galle an				
				Stoffe					Stoffen		
	allgemeine Masse der Galle	festen Bestandtheile überhaupt.	Wassers.	in absol. Alkohol unlösliche	in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlöslicher.	in Aether löslicher.	festen Bestandtheilen überhaupt.	Wasser.	in absol. Alkohol unlöslichen.	in abs. Alk. unlöslichen, in Aether löslichen.	in Aether löslichen.
1	1,073	0,142	0,931	0,044	0,090	0,008	13,0	87,0	4,1	8,3	0,736
2	1,250	0,161	1,089	0,059	0,092	0,010	12,1	87,9	4,7	7,3	0,800
3	1,604	0,193	1,411	0,068	0,113	0.012	12,3	87,7	4,2	7,0	0,748
4	3,392	0,288	3,104	0,094	0,180	0,014	8,4	91,6	2,7	5,3	0,412
5	1,175	0,057	1,118	0,010	0,047	0,003	4,9	95,1	0,8	3,7	0,212
6	3,189	0,123	3,066	0,029	0,188	0,006	3,9	96,1	0,9	2,6	0,188
7	3,233	0,125	3,108	0,033	0,096	0,006	3,9	96,1	1,0	2,8	0,201
8	3,015	0,129	2,886	0,032	0,090	0,007	4,3	95,7	1,1	2,9	0,232
9	4,761	0,123	4,638	0,028	0,088	0,006	2,6	97,4	0,6	1,7	0,126
10	2,786	0,199	2,587	0,025	0,164	0,010	5,3	94,7	0,9	2,7	0,359
11	3,214	0,198	3,016	0,024	0,161	0,013	6,2	93,8	0,7	5,0	0,388
12	3,423	0,196	3,227	0,029	0,156	0,011	5,8	94,2	0,8	4,5	0,306

drei vorhergehenden, bei normalen Bedingungen aufgesammelten; obgleich die 5. Portion viel kleiner ist, als die 4., so beweist dennoch das Gewicht aller folgenden, von der 6. bis zur 12., hinlänglich, dass die Quantität der durch die Blase durchgehenden Galle unter dem Einfluss unseres Mittels gesteigert wurde. An der fünften Portion aber sehen wir auch in diesem Versuche, wie es in dem vorhergehenden mit dem Karlsbader Wasser der Fall war, bedeutende, bald nach Einführung des Wassers eintretende Verminderung der Gallenquantität; wie dort so ist diese Verminderung auch hier nicht dauernd und schon nach einer Stunde steigt die Menge der durch die Blase fliessenden Galle bis zu ihrer früheren Höhe.

Curve No. 4.



Bei *a* sind 250 C.-Ctm. Vichy von + 45° C. eingeführt.
Die in Aether löslichen Stoffe 1:1000.

Um zu sehen, was für einen Effect das Vichy-Wasser auf die Zusammensetzung der Galle äussert, wollen wir nebenstehende, sich zu diesem Versuche beziehende Curve betrachten.

Diese Zeichnung zeigt uns, dass sogleich nach Einführung des Mineralwassers die Quantität aller festen Bestandtheile rasch sinkt und dass dieses Sinken während der drei folgenden Stunden pro-

gressirt. $3\frac{1}{2}$ Stunden nach der Einführung erfährt die Consistenz der Galle eine höchst geringe Steigerung, welche an der 9. stündlichen Portion wahrnehmbar ist; doch schon über eine Stunde sinkt der Procentgehalt des festen Rückstandes und weist auf solche Weise den noch fortdauernden Effect der eingeführten Flüssigkeit nach. Das unbedeutende Steigen der Curve in den drei letzten Stunden ist wahrscheinlich das Zeichen des einigermaassen geschwächten Einflusses des Mineralwassers auf die Gallensecretion. Die Curven der einzelnen Bestandtheile laufen der Curve des festen Rückstandes während der ganzen Dauer des Versuches fast parallel.

Vergleichen wir jetzt die Curve der Abweichungen in der Zusammensetzung der Galle mit den hinsichtlich des absoluten Gewichtes der Portionen vor wie nach Einführung des Mineralwassers erhaltenen Zahlendaten, so finden wir ein stark ausgeprägtes umgekehrtes Verhältniss des Gewichtes zur Consistenz des Lebersecretes. In der That entsprechen den ersten drei Portionen, deren grösste 1,604 Grm. wiegt, 12—13 pCt. festen Rückstandes. Bei Vergrösserung der 4. Portion um mehr als das Doppelte sinkt auch der Procentgehalt des festen Rückstandes bis auf 8,4. In den folgenden Portionen fährt die Consistenz fort zu sinken, und obwohl die Quantität der durch die Blase fliessenden Galle nicht bedeutend verändert wird, zeigt nichts destoweniger die 9. Portion das grösste Gewicht und gibt zu gleicher Zeit das Minimum des festen Rückstandes: 2,6 pCt.

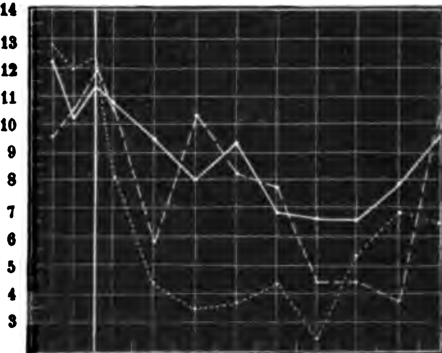
Aehnliche höchst prägnante Schwankungen in der Quantität und besonders der Zusammensetzung der Galle haben wir auch in allen übrigen Versuchen mit dem Vichy-Wasser beobachtet. Wenn wir sie mit den Schwankungen zusammenstellen, welche bei denselben Bedingungen ohne Einführung irgend eines Stoffes beobachtet werden und auf S. 65 angeführt sind, so sehen wir, dass unter Einfluss der Grande-Grille-Quelle die Quantität der durch die Blase fliessenden Galle zuerst vermindert, sodann bedeutend vergrössert wird, und dass die Consistenz eine sehr prägnante, schnell antretende und lange andauernde Senkung erfährt.

Wir wollen nun die Resultate des Studiums des Einflusses der drei von uns gewählten Mineralwässer auf die Gallensecretion unter einander vergleichen. Wenn wir uns die beim Studium eines jeden derselben gezogenen Schlüsse in Erinnerung bringen, so sehen wir, dass sie alle sowohl auf die Quantität der zur Blase fliessenden Galle

als auch auf die Zusammensetzung derselben auf gleiche Weise einwirken. Hinsichtlich der ersteren haben wir beobachtet, dass nach Einführung eines jeden Wassers das Gewicht der Portionen mehr oder weniger rasch sank; diese Senkung hielt nur sehr kurze Zeit an und erfolgte alsbald eine mehr oder weniger bedeutende Vergrösserung der Portionen; doch wurden dabei nicht selten von Zeit zu Zeit auch durchaus unbedeutende Portionen erhalten.

Viel constanter waren die bei Einführung der Mineralwässer beobachteten Veränderungen der Zusammensetzung der Galle. Gewöhnlich trat einige Zeit nach der Einführung eines jeden Wassers mehr oder weniger rasch Verdünnung der Galle ein, welche durch ungefähr gleiche Verminderung des Gehaltes an allen festen Hauptbestandtheilen derselben bedingt wurde. Dabei beobachteten wir, was den Grad, die Schnelligkeit und Dauer der Verdünnung anbetrifft, trotz der in einzelnen Versuchen stattgefundenen Schwankungen gewöhnlich, dass einige Wässer in der Mehrzahl der Fälle bedeutendere, schneller eintretende und länger dauernde Verdünnung zur Folge haben, als andere. Dieses ist schon aus dem Vergleiche der bis jetzt vorgeführten Curven, welche sich auf Versuche beziehen, die an ein und demselben Hunde unter denselben Bedingungen ausgeführt worden sind, zu ersehen. Der grösseren Evidenz wegen führen wir alle diese Curven in Form einer synoptischen Curve vor; da nun, wie wir weiter oben gesehen haben, alle Hauptbestandtheile ungefähr gleich verändert werden, so vergleichen wir, um eine völlig überflüssige Complicirtheit zu vermeiden, blos die Curven des Rückstandes aller festen Bestandtheile der Galle überhaupt. Die durch einen unterbrochenen Strich bezeichnete Curve bedeutet den Gehalt der festen Stoffe unter Einfluss des Essentuki-, die durch kleine Striche den Effect des Karlsbader, und die punctirte den des Vichy-Wassers.

Curve No. 5.



Aus dieser Curve ist zu ersehen, dass den schnellsten, bedeutendsten und am längsten dauernden Effect das Vichy-Wasser äussert, sodann Karlsbad und dann Essentuki.

In den beiden letzteren Curven bemerken wir ausserdem, dass auch die Verdichtungswelle, welche gewöhnlich nach der Ver-

dünnung eintritt, viel höher steigt als in der ersten, wo sie kaum ausgedrückt ist.

Dasselbe Verhalten der Intensität des Einflusses wurde gewöhnlich auch in allen übrigen Versuchen beobachtet, so dass aus ihnen scheinbar der Schluss zu ziehen ist, dass das Vichy-Wasser die Zusammensetzung der Galle am stärksten verändere, sodann folgt Karlsbad und zuletzt Essentuki. Was nun die Ursache dieser Thatsache betrifft, so drängt sich uns unwillkürlich die Voraussetzung auf, dass dieselbe durch die verschiedene Zusammensetzung dieser Wässer bedingt werde. In der That unterscheiden sie sich in dieser Hinsicht bedeutend. Das Vichy-Wasser enthält unter den wichtigsten Bestandtheilen 0,49 pCt. doppelt-kohlensaures Natron, 0,05 pCt. Kochsalz und 0,03 pCt. Glaubersalz, das Essentuki-Wasser 0,63 pCt. doppelt-kohlensaures Natron und 0,37 pCt. Kochsalz, und das Karlsbader 0,13 pCt. des ersteren, 0,1 pCt. des letzteren und 0,27 pCt. Glaubersalz. Demgemäss könnte man denken, dass den grössten Einfluss auf die Zusammensetzung der Galle diejenigen Wässer ausüben, welche hauptsächlich doppelt-kohlensaures Natron enthalten. Der geringere Effect des Essentuker Wassers könnte vielleicht von einem zu grossen Gehalte an festen Bestandtheilen abhängen, denn in demselben ist sowohl das doppelt-kohlensaure Natron, als auch das Kochsalz in einer viel grösseren Concentration aufgelöst, als in Vichy. Inwiefern eine solche Voraussetzung berechtigt sei, mussten uns die Versuche mit künstlich zubereiteten Lösungen der alkalischen Mittel, zu deren Auseinandersetzung wir nun übergehen, erweisen.

II. Ueber den Einfluss künstlich zubereiteter Lösungen von doppelt-kohlensaurem Natron und Glaubersalz auf die Zusammensetzung der Galle.

Die Versuche mit künstlich zubereiteten Lösungen alkalischer Mittel erschienen uns in vielen Beziehungen höchst interessant. Erstens sollten sie uns Daten liefern, um die Wirkung der diese Mittel enthaltenden Mineralwässer und die Ursache der verschiedenen Wirkungsweise dieser zu erklären. Zweitens mussten sie klarlegen, inwiefern es zulässig und wünschenswerth sei, die natürlichen Mineralwässer durch zubereitete alkalische Lösungen zu vertreten — eine Frage, welche in praktischer Hinsicht höchst wichtig ist. Daher haben wir einige Versuchsreihen mit zwei alkalinischen Salzen — dem doppelt-kohlensauren Natron und dem Glaubersalz, welche beide den Hauptbestandtheil der gewöhnlichsten, von uns weiter oben studirten Mineralwässer ausmachen, angestellt. Zur Betrach-

tung dieser Versuche nun gehen wir jetzt über und beginnen mit den Versuchen über das doppelt-kohlensaure Natron. Bei dem Studium des Einflusses dieses Salzes auf die Gallenabsonderung experimentirten wir zuerst mit Lösungen desselben von der Concentration, welche das am stärksten wirkende Mineralwasser — nämlich das Vichy-Wasser zeigt. Die Resultate eben dieser Versuche mussten uns zeigen, ob man den Effect dieser Wässer durch das in ihnen gelöste doppelt-kohlensaure Natron erklären könne oder nicht. Wir wollen, um den Einfluss solcher Lösungen des doppelt-kohlensauren Natrons kennen zu lernen, die Tabelle eines dieser Versuche betrachten.

Tabelle No. 5.

Bei Beginn der Aufsammlung der 4. Portion werden 250 C.-Ctm. einer 0,5 proc. Lösung von Natrum bicarbonicum von + 45° C. eingeführt.

N. N. der Portionen.	Absolute Quantität (in Grm.) der in einer Zeiteinheit (30 Min.) ausgeführten						Procentgehalt der ausgeführten Galle an				
	allgemeinen Masse der Galle.	festen Bestandtheile überhaupt.	Wassers.	Stoffe			festen Bestandtheilen überhaupt.	Wasser.	Stoffen		
				in absol. Alkohol unlöslicher	in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlöslicher.	in Aether löslicher.			in absol. Alkohol unlöslichen.	in abs. Alk. unlöslichen, in Aether löslichen.	in Aether löslichen.
1	1,441	0,166	1,275	0,032	0,120	0,014	11,6	88,4	2,2	8,3	0,971
2	0,560	0,078	0,482	0,013	0,010	0,005	13,9	86,1	2,3	10,7	0,894
3	0,490	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—[1])
4	0,022	0,185	0,837	0,039	0,134	0,012	18,1	87,9	3,8	13,1	1,761
5	0,849	0,078	0,775	0,012	0,054	0,006	9,7	90,3	1,4	6,4	0,766
6	0,762	0,060	0,701	0,009	0,046	0,005	7,9	92,1	1,2	6,1	0,590
7	0,558	0,061	0,497	0,009	0,046	0,005	10,9	89,1	1,7	8,3	0,895
8	0,515	0,074	0,440	0,015	0,052	0,006	14,4	85,6	3,0	10,2	1,166
9	0,798	0,032	0,710	0,017	0,062	0,008	11,1	88,9	2,1	7,8	0,939
10	0,555	0,074	0,480	0,014	0,055	0,006	13,4	86,6	2,5	9,9	0,999
11	0,477	0,091	0,385	0,015	0,062	0,009	9,4	90,6	1,6	6,9	0,870
12	0,979	0,107	0,871	0,018	0,078	0,010	11,1	88,9	1,8	8,0	0,157

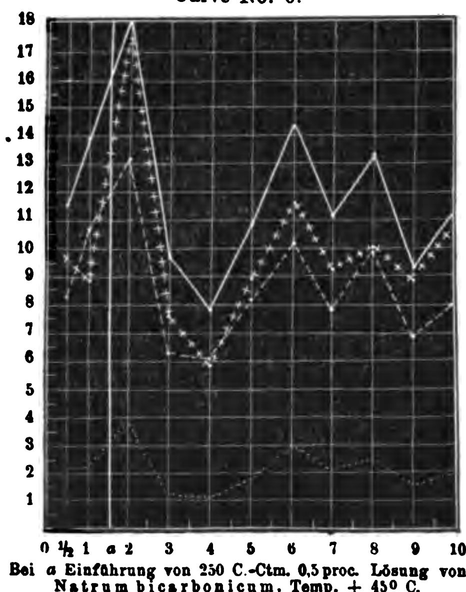
1) Die 3. Portion war leider während der Analyse verloren gegangen.

Diese Tabelle betrachtend, sehen wir, dass unter dem Einfluss des Natrum bicarbonicum die Quantität der durch die Fistel fliessenden Galle, welche bis dahin in einem allmählichen, ziemlich raschen Sinken begriffen war, plötzlich bedeutend steigt, sodann von Neuem allmählich sinkt und dann wieder steigt. Was die Zusammensetzung der Galle anbetrifft, so sind die Veränderungen derselben viel stärker ausgedrückt und constanter. Der grösseren Deutlichkeit und des leichteren Vergleiches wegen sind dieselben auf folgender Curve dargestellt (s. S. 80).

Die Betrachtung dieser Curve ergibt, dass vor Einführung der Lösung von Natrum bicarbonicum die Galle sich beständig sehr be-

deutend verdichtet. Nach der Einführung beginnt ihre Consistenz sogleich sehr rasch zu sinken und ist in kurzer Zeit von 18,1 pCt. auf 7,9 pCt., d. h. um 10,2 pCt. gesunken. (Eigentlich sinkt sie wahrscheinlich um eine noch grössere Zahl, da 18,1 pCt. schon die 4. Portion bietet, welche, allen übrigen Versuchen nach zu urtheilen, schon verdünnt ist, die 3. Portion aber, die der Analyse nicht unterworfen werden konnte, in Betracht der vor der Einführung unserer Lösung grossen Neigung der Galle, sich zu verdichten, wahrscheinlich eine viel grössere Consistenz besass, als die 4.) Sodann verdichtet sich die Galle um etwas, verdünnt sich von Neuem und erscheint am Ende des Versuchs immer noch dickflüssiger, als im Anfang desselben. Da alle Linien auf dieser Curve ungefähr denselben Verlauf bieten, so müssen wir daraus schliessen, dass alle Hauptbestandtheile der Galle unter dem Einfluss des Salzes ungefähr gleich verändert werden.

Curve No. 6.



Bei *a* Einführung von 250 C.-Ctm. 0,5 proc. Lösung von Natrum bicarbonicum, Temp. + 45° C.

Dieselben Veränderungen kamen auch in den übrigen Versuchen mit der 0,5-procentigen Lösung des doppelt-kohlensauren Natrons zur Beobachtung. So erweisen denn diese Versuche, dass das Natrum bicarbonicum eine sehr prägnante und lang dauernde Verdünnung der Galle bewirkt und dass der Einfluss der Vichy- und anderer ähnlicher Mineralwässer auf die Galle durch den Gehalt an doppelt-kohlensaurem Natron erklärt werden kann.

Nachdem wir nun die Wirkungsweise der ½ proc. Sodalösung eruirt haben, gehen wir zu den Versuchen mit Lösungen dieses Salzes von stärkerer Concentration über, welche ebenfalls höchst interessant sind, erstens in rein praktischer Hinsicht für die Anwendung verschiedener Sodalösungen in der Therapie und zweitens für die Erklärung des relativ schwachen Effectes einiger Mineralwässer, welche grössere Quantitäten Soda enthalten, worauf wir schon weiter oben hingewiesen haben. Zu diesem Zwecke haben wir noch Versuche mit

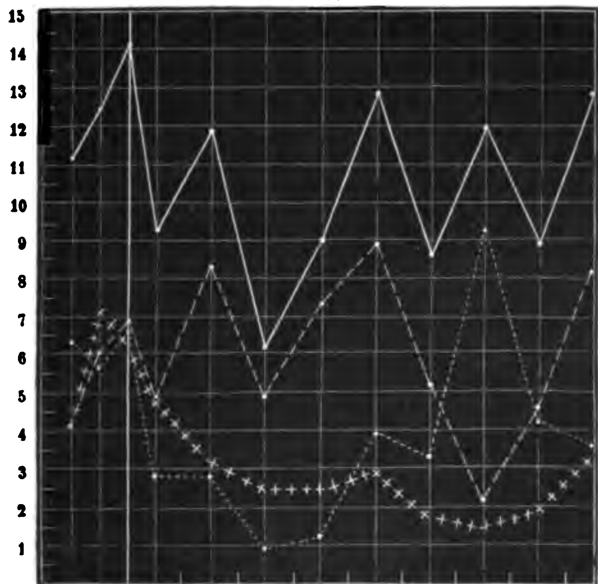
ein- und anderthalbprocentigen Lösungen von Natrum bicarbonicum ausgeführt. Um die Wirkungsweise dieser zu illustriren, führen wir die Tabelle und Curve eines entsprechenden Versuches an.

Tabelle No. 6.

Bei Beginn der Aufsammlung der 4. Portion sind 250 C.-Ctm. einer 15 proc. Lösung von Natrum bicarbonicum von + 45° C. eingeführt.

N. N. der Portionen.	Absolute Quantität (in Grm.) der in einer Zeiteinheit (30 Min.) ausgeführten						Procentgehalt der ausgeführten Galle an				
	allgemeinen Masse der Galle.	festen Bestandtheile überhaupt.	Wassers.	Stoffe: in absol. Alkohol unlösliche.	Stoffe: in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlösliche.	Stoffe: in Aether lösliche.	festen Bestandtheilen überhaupt.	Wasser.	Stoffen: in absol. Alkohol unlöslichen.	Stoffen: in abs. Alk. unlöslichen, in Aether löslichen.	Stoffen: in Aether löslichen.
1	1,890	0,209	1,681	0,121	0,080	0,008	11,1	88,9	6,4	4,2	0,423
2	0,976	0,122	0,854	0,056	0,059	0,007	12,5	87,5	5,7	6,0	0,719
3	1,428	0,202	1,226	0,096	0,097	0,009	14,2	85,8	6,7	6,8	0,630
4	2,016	0,164	1,852	0,057	0,097	0,010	9,4	91,6	2,8	4,8	0,496
5	1,696	0,197	1,498	0,048	0,143	0,006	11,8	88,2	2,8	8,4	0,324
6	1,754	0,107	1,647	0,016	0,086	0,005	6,2	93,8	0,9	4,9	0,256
7	1,999	0,179	1,820	0,025	0,149	0,005	9,0	91,0	1,3	7,4	0,250
8	1,221	0,156	1,065	0,048	0,104	0,004	12,8	87,2	3,9	8,9	0,287
9	1,741	0,151	1,589	0,057	0,090	0,003	8,6	91,4	3,3	5,3	0,172
10	1,196	0,139	1,057	0,112	0,025	0,002	12,0	88,0	9,3	2,1	0,167
11	1,593	0,144	1,449	0,068	0,022	0,003	8,9	91,1	4.3	4,5	0,185
12	1,403	0,170	1,233	0,050	0,115	0,005	12,8	87,9	3,6	8,2	0,321

Curve No. 7.



Bei a sind 250 C.-Ctm. einer 1,5 proc. Lösung Natrium bicarbonicum von + 45° C. eingeführt.
Die mit Aether extrahirbaren Stoffe im Verhältniss von 1 : 1000 angegeben.

Diese Tabelle und Curve zeigen uns, dass die anderthalbprocentige Lösung des Natrum bicarbonicum auf die Quantität und Zusammensetzung der Galle denselben Effect äussert, wie auch die halbprocentige. Doch wenn wir die Curven No. 6 und No. 7 unter einander vergleichen, sehen wir, dass die Galle unter Einfluss der anderthalbprocentigen Lösung viel weniger und nur auf eine kurze Zeit verdünnt wird. So wurde auch in anderen ähnlichen Versuchen beständig beobachtet, dass die ein- und anderthalbprocentige Lösung des doppelt-kohlensauren Natrons eine viel geringere und viel kürzere Zeit anhaltende Verdünnung der Galle bedingte, als die halbprocentige. Es erhellt also aus diesen Versuchen, dass die Intensität der Wirkung des doppelt-kohlensauren Natrons in grosser Abhängigkeit steht von dem relativen Gehalte desselben in der Lösung, welche angewendet wird, und dass es den grössten Effect in Lösungen sehr schwacher Concentration bewirke.

Wir wollen nun zu unseren Versuchen mit dem schwefelsauren Naton übergehen und mit denjenigen beginnen, in welchen dieses Salz des Vergleiches wegen in 0,5 poc. Lösung eingeführt wurde. Wir lassen zuerst die Tabelle und Curve eines solchen Versuches folgen.

Tabelle No. 7.

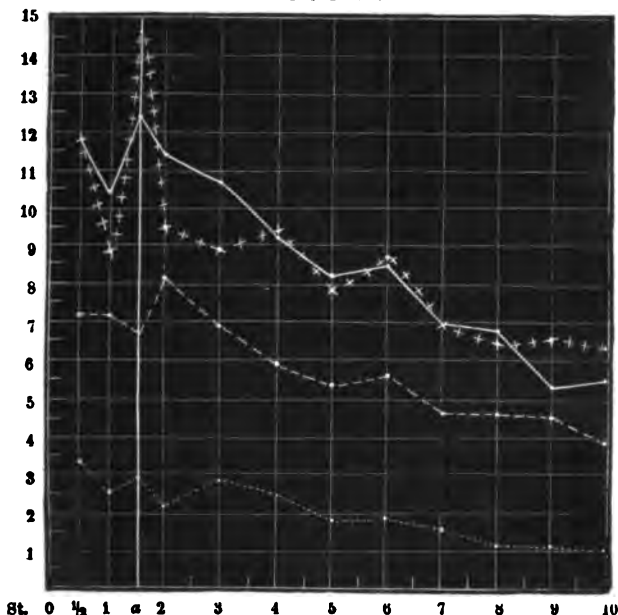
N. N. der Portionen.	Absolute Quantität (in Grm.) der in einer Zeiteinheit (30 Min.) ausgeführten						Procentgehalt der ausgeführten Galle an				
	allgemeinen Masse der Galle.	festen Bestandtheile überhaupt.	Wassers.	Stoffe			festen Bestandtheilen überhaupt.	Wasser.	Stoffen		
				in absol. Alkohol unlösliche.	in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlösliche.	in Aether lösliche.			in absol. Alkohol unlöslichen.	in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlöslichen.	in Aether löslichen.
1	2,202	0,258	1,944	0,076	0,156	0,026	11,7	88,3	3,4	7,1	1,181
2	3,166	0,334	2,852	0,082	0,224	0,028	10,5	89,5	2,6	7,1	0,884
3	0,686	0,086	0,600	0,020	0,046	0,010	12,5	87,5	2,9	6,7	1,460
4	3,566	0,408	3,158	0,084	0,290	0,034	11,5	88,5	2,3	8,1	0,953
5	2,020	0,216	1,804	0,057	0,141	0,018	10,7	89,2	2,8	6,9	0,891
6	1,174	0,111	1,063	0,030	0,070	0,011	9,5	90,5	2,5	5,9	0,937
7	1,701	0,146	1,045	0,034	0,098	0,014	8,2	91,8	1,9	5,4	0,781
8	1,628	0,137	1,491	0,032	0,091	0,014	8,5	91,5	1,9	5,6	0,859
9	1,605	0,112	1,493	0,026	0,075	0,011	7,0	93,0	1,6	4,6	0,685
10	2,151	0,141	2,010	0,027	0,100	0,014	6,7	93,3	1,2	4,6	0,651
11	2,186	0,138	2,048	0,025	0,099	0,014	5,4	94,6	1,1	4,5	0,656
12	1,859	0,103	1,792	0,019	0,072	0,012	5,5	94,5	1,0	3,8	0,633

Bei Beginn der Aufsammlung der 4. Portion 250 C.-Ctm. 0,5 poc. Lösung Natri sulfuric. von 45 ° C. eingeführt.

Dieser Versuch zeigt in Uebereinstimmung mit allen übrigen Versuchen mit der halbprocentigen Lösung des Natrum sulfuricum, dass letzteres die Consistenz der Galle bedeutend und auf lange Zeit

erniedrigt, indem es den relativen Gehalt derselben an ihren wesentlichsten festen Bestandtheilen in gleichem Grade vermindert. Doch ist das Sinken der Consistenz hier im Vergleich mit dem durch das doppelt-kohlensaure Natron bedingten viel geringer, hat eine viel kürzere Dauer und tritt viel später und langsamer ein, was bei Ver-

Curve No. 8.



gleich der angeführten entsprechenden Curven zu ersehen ist. Diese Daten ergeben den Schluss, dass das schwefelsaure Natron auf die Zusammensetzung der Galle überhaupt einen geringeren Einfluss ausübt, als das doppelt-kohlensaure.

Jetzt müssen wir zur Auseinandersetzung derjenigen unserer Versuche mit dem schwefelsauren Natron übergehen, welche in der Absicht ausgeführt wurden, den Einfluss von Lösungen verschiedener Concentration zu studiren. Zu diesem Zwecke haben wir ebenso, wie bei den Versuchen mit dem doppelt-kohlensauren Natron die Wirkungsweise der ein- und anderthalbprocentigen Lösungen desselben unserer Prüfung unterworfen. Dabei sind ebenfalls ziemlich constante und ausgeprägte Resultate erhalten worden, deren Wesen aus folgender beispielsweise angeführten Tabelle und Curve eines solchen Versuches zu ersehen ist.

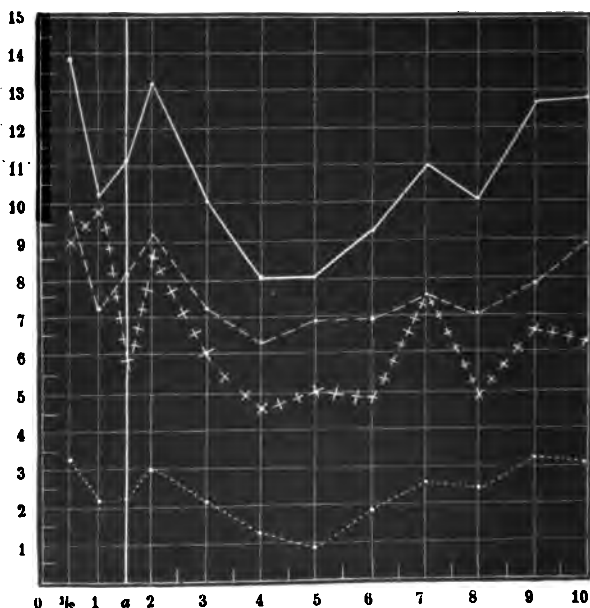
Wir sehen, dass auch hier die Einführung des schwefelsauren Natrons dieselben Veränderungen in der Gallenabsonderung bewirkt

Tabelle No. 8.

Bei Beginn der Aufsammlung der 4. Portion sind 250 C.-Ctm. 1,0proc. Lösung von **Natrum sulfuricum** bei + 45° C. eingeführt.

N. N. der Portionen.	Absolute Quantität (in Grm.) der in einer Zeiteinheit (30 Min.) ausgeführten						Procentgehalt der ausgeführten Galle an				
	allgemeine Masse der Galle.	festen Bestandtheile überhaupt.	Wassers.	Stoffe			festen Bestandtheilen überhaupt.	Wasser.	Stoffen		
				in absol. Alkohol unlösliche.	in absol. Alkoh. lösl., in Aether	in Aether lösliche.			in absol. Alkohol unlöslichen.	in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlöslichen.	in Aether löslichen.
1	2,109	0,293	1,816	0,066	0,208	0,019	13,9	86,1	3,3	9,8	0,903
2	0,306	0,032	0.274	0,007	0,022	0,003	10,4	89,6	2,3	7,1	0,980
3	0,344	0,038	0,306	0,008	0,028	0,002	11,1	88,9	2,3	8,1	0,581
4	2,085	0,274	1,811	0,063	0,193	0,018	13,2	86,8	3,0	9,2	0,863
5	1,175	0,168	1,056	0,025	0,085	0,007	10,2	89,9	2,1	7,2	0,596
6	0,773	0,064	0,708	0,011	0,049	0,004	8,2	91,8	1,4	6.4	0,452
7	0,395	0,032	0,363	0,003	0,027	0,002	8,1	91,9	0,8	6,8	0,500
8	0,918	0,085	0,832	0,007	0,068	0,004	9,3	90,7	1,8	6,9	0,490
9	0,404	0,153	1,251	0,035	0,106	0,011	10,9	89,1	2,5	7,6	0,744
10	0,618	0,068	0,556	0,015	0,043	0,003	10,0	90,0	2,4	7,0	0,484
11	0,986	0,117	0,869	0,032	0,078	0,007	12,6	87,4	3.1	7,9	0,659
12	0,474	0,060	0,413	0,014	0,042	0,003	12,7	87,3	3,0	8,9	0,633

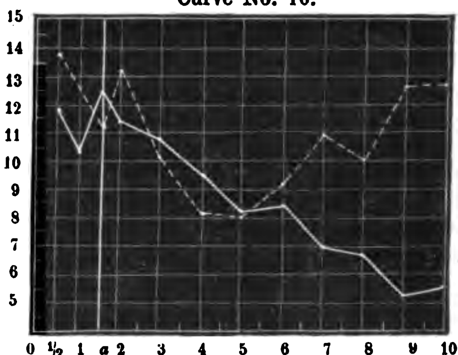
Curve No. 9.



hat, wie wir sie bis jetzt beobachtet haben. Doch bemerken wir gleichzeitig auch einige wesentliche Abweichungen. Vor Allem fällt in die Augen, dass die Consistenz der Galle die erste Zeit nach der

Einführung noch fortfährt, zu steigen — eine Erscheinung, die wir bisher noch nicht Gelegenheit gehabt haben zu beobachten und die durch die langsamere Wirkungsweise dieser Lösung des Natrum sulfuricum erklärt werden muss. Sodann sehen wir, dass die Verdünnung der Galle verhältnissmässig unbedeutend und von kurzer Dauer war, da schon sehr bald Galle von immer grösser und grösser werdender Consistenz ausgeschieden zu werden anfing, so dass sie am Ende des Versuches eine Consistenz zeigte, welche der im Anfange des Versuches notirten fast gleichkam, was wir auch noch nicht beobachtet haben. Alle diese Besonderheiten sind auf folgender synoptischen Curve besonders prägnant ausgedrückt. Die durch einen fortlaufenden Strich bezeichnete Curve stellt die Schwankungen des Procentgehaltes der Galle an allen festen Bestandtheilen unter Einfluss der halbprocentigen, die durch einzelne Striche bezeichnete unter Einfluss der einprocentigen Glaubersalzlösung dar.

Curve No. 10.



Der Verlauf dieser den beiden weiter oben angeführten Versuchen mit dem Glaubersalz entnommenen Curven zeigt, dass die Galle unter Einfluss der einprocentigen Lösung weniger verdünnt wird (obgleich sie dabei im Anfang des Versuches an sich schon flüssiger war), und die Verdünnung später eintritt, als unter Einfluss der halbprocentigen. So sehen wir denn, dass auch das schwefelsaure Natron in sehr schwacher Lösung den stärksten Einfluss auf die Zusammensetzung der Galle ausübt und dass die concentrirten Lösungen schwächer wirken.

Wenn wir jetzt die Resultate der Versuche mit natürlichen Mineralwässern mit denjenigen der künstlichen Lösungen der alkalischen Mittel vergleichen, so erweist es sich, dass die einen, wie die anderen auf die Gallensecretion den gleichen Einfluss ausüben.

Was die Quantität der in die Blase eintretenden Galle anbetrifft, so beobachteten wir grösstentheils, dass einige Zeit nach Einführung der alkalischen Lösung das Gewicht der Portion zu sinken anfing, d. h. weniger Galle in die Blase trat. Dieses wurde wahrscheinlich

durch verstärkten Zufluss der Galle in den Darmkanal bedingt, was ein günstiges Moment ausmacht für die Ausführung des in der Blase stagnirenden, auf die eine oder andere Art veränderten Secretes. Sodann wuchs das Gewicht der Portionen gewöhnlich an, was auf einen reichlichen Zufluss der Galle zur Blase hinwies, in Folge dessen der dort stagnirende Inhalt derselben, indem er sich mit der abnorm flüssigen und in grösserer Quantität eintretenden Galle vermischt, seinen normalen Zustand offenbar viel leichter erreichen kann. Sowohl in der Zeit des Eintrittes dieser Schwankungen, als auch in ihrem Erscheinen kommen schon oft Abweichungen vor.

Hinsichtlich der Zusammensetzung der Galle haben wir gefunden, dass die künstlichen Lösungen alkalischer Mittel ungefähr denselben Effect äussern, wie auch die Mineralwässer und dass verschiedene Wässer und künstliche Lösungen verschiedener Concentration, was die Intensität ihrer Wirkung anbetrifft, durchaus nicht auf die gleiche Weise wirken. Das doppelt-kohlensaure Natron äussert überhaupt einen schnelleren, stärkeren und länger dauernden Effect auf die Gallenzusammensetzung, als das Glaubersalz; Lösungen schwacher Concentration (natürlich bis zu einem gewissen Grade) wirken stärker, als Lösungen stärkerer Concentration. Dem entsprechend üben den grössten Einfluss auf die Gallenzusammensetzung diejenigen Mineralwässer, deren Hauptbestandtheil das doppelt-kohlensaure Natron ist und in denen dasselbe in sehr schwacher Concentration gelöst ist, wie das Vichy; schwächer wirken diejenigen Wässer, welche hauptsächlich schwefelsaures Natron enthalten, wie Karlsbad oder eine grössere Concentration zeigen wie Essentuki.

Sowohl in den Versuchen mit natürlichen Mineralwässern als auch mit künstlichen Lösungen wurden die Alkalien beständig in Verbindung mit Wasser eingeführt. Um auch die Theilnahme des letzteren an den von uns erhaltenen Resultaten zu bestimmen, haben wir, wie schon erwähnt, eine Reihe von Versuchen über den Einfluss des Wassers angestellt, zu deren Auseinandersetzung wir nun übergehen.

III. Ueber den Einfluss des Wassers auf die Zusammensetzung der Galle.

Dass reichlicher Wassergebrauch die Gallenabsonderung und die absolute Quantität ihres festen Rückstandes steigert und das specifische Gewicht dieses Secretes vermindert — dafür sind Hinweisungen bei Bidder und Schmidt[1]), Nasse (a. a. O.), Roehrig (a. a. O.) und

1) Die Verdauungssäfte u. der Stoffwechsel. Mitau u. Leipzig. 1852. S. 129 u. 135.

letzterer Zeit in der Arbeit Zavilski's[1]) vorhanden. Wenn wir für nothwendig hielten, die Versuche über den Einfluss des Wassers zu wiederholen, so bezweckten wir einerseits, festzustellen, ob nicht das Wasser auf die Veränderung irgend eines Bestandtheiles des festen Rückstandes einen besonderen Einfluss ausübe, und wünschten andererseits den Grad des Einflusses des Wassers im Vergleich mit Mineralwässern und künstlichen Lösungen, bei vollkommen gleichen Bedingungen und von derselben Temperatur eingeführt, zu eruiren. Ausserdem aber ist es, so weit wir wissen, bei der verhältnissmässigen Kürze der Beobachtungen der früheren Autoren nicht möglich, aus denselben über die Dauer des Effectes der Einführung des Wassers in den Magen zu urtheilen.

Verminderung der Consistenz und Vergrösserung der Quantität der Galle unter dem Einfluss des Wassertrinkens wird als klinische Thatsache von Allen angenommen und fast alle Balneologen schreiben bei den Mineralwassercuren dem Wasser selbst, abgesehen von den in ihm gelösten Salzen, eine sehr wesentliche Bedeutung zu. Dass eine solche Anschauung höchst wahrscheinlich ist, dafür spricht einerseits der Umstand, dass zur Cur einer und derselben Krankheit nicht selten Mineralwässer verschiedener Zusammensetzung mit demselben Erfolg gebraucht werden können, andererseits ein und dasselbe Mineralwasser den Verlauf sehr verschiedenartiger Krankheiten in günstiger Weise beeinflusst. Endlich weist Vanotti[2]) auf die Möglichkeit einer Heilung der Cholelithiasis durch systematische Cur mit einfachem Wasser hin.

Wir führen die Tabelle eines Versuches mit Einführung von 250 C.-Ctm. warmen (+ 45° C) Wassers bei Beginn der Aufsammlung der 4. Portion an.

Die im Anfang des Versuches anwachsende Consistenz der Galle sinkt sehr schnell nach Einführung des Wassers, so dass sich der Einfluss des Wassers im Verlauf der ersten anderthalb Stunden durch Sinken des Procentgehaltes an festen Stoffen von 13,5 auf 7,3 äussert. Das darnach folgende kurzdauernde Steigen des Gehaltes ist eine uns schon bekannte Erscheinung — dies ist die Welle, welche wir so oft bei Betrachtung der Versuche mit Mineralwässern beobachhaben und welche in dem Versuche mit der Sprudelquelle besonders prägnant ausgedrückt war. Wenngleich wir in der 9. und 10. Stunde des Versuches ein bedeutendes Steigen der Curve be-

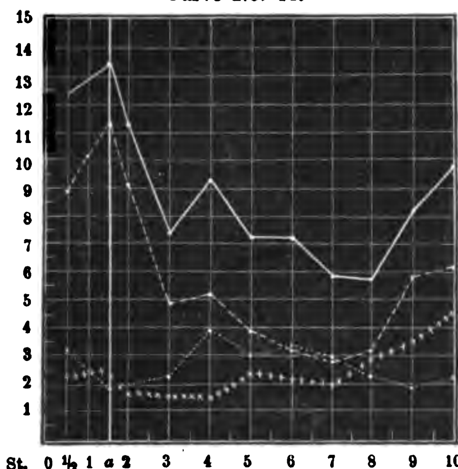
1) Ueber den Einfluss des Wassers auf die Gallenabsonderung. Hoffmann u. Schwalbe's Jahresber. f. d. Jahr 1877—78.

2) Frerich's a. a. O. S. 514.

Tabelle No. 9.

N. N. der Portionen.	Absolute Quantität (in Grm.) der in einer Zeiteinheit (30 Min.) ausgeführten						Procentgehalt der ausgeführten Galle an				
	allgemeinen Masse der Galle.	festen Bestandtheile überhaupt.	Wassers.	Stoffe			festen Bestandtheilen überhaupt.	Wasser.	Stoffen		
				in absol. Alkohol unlösliche.	in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlösliche.	in Aether lösliche.			in absol. Alkohol unlöslichen.	in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlöslichen.	in Aether löslichen.
1	8,140	1,000	7,140	0,256	0,725	0,019	12,4	87,6	3,1	8,9	0,233
2	10,166	1,304	8,862	0,261	1,018	0,025	12,9	87,1	2,5	10,1	0,245
3	6,875	0,926	5,949	0,127	0,783	0,016	13,5	86,5	1,8	11,4	0,232
4	4,668	0,527	4,141	0,095	0,424	0,018	11,3	88.7	2,0	9,1	0,171
5	2,105	0,154	1,951	0,050	0,100	0,0035	7,3	92,7	2,3	4,8	0,166
6	0,916	0,085	0,831	0,036	0,047	0,0015	9,3	90,7	3,9	5,1	0,163
7	1,628	0,116	0,511	0,049	0,063	0,004	7,2	92,8	3,0	3,8	0,245
8	0,939	0,064	0,866	0,031	0,030	0,002	7,2	92,8	3,3	3,2	0,212
9	1,439	0,086	1,353	0,043	0,040	0,003	5,9	94,1	2,9	2,8	0,208
10	1,318	0,078	1,290	0,032	0,042	0,004	5,8	94,2	2,3	3,1	0,292
11	1,289	0,104	1,184	0,025	0,075	0,0045	8,2	91,9	1,9	5,8	0,349
12	1,319	0,112	1,209	0,025	0,080	0,006	9,7	90,3	2,1	6,1	0,454

Curve No. 11.



Bei a 250 C.-Ctm. Wasser von + 45° C. eingeführt.
Die in Aether löslichen Stoffe 1:1000 angezeigt.

merken, erreicht dennoch die Consistenz der Galle ihre frühere Höhe nicht mehr und würde aller Wahrscheinlichkeit nach einige Zeit lang bis zu einem gewissen Grade erniedrigt bleiben, wenn man die Beobachtung noch fortsetzen könnte; wie wir in der Folge sehen werden, zeigt, wenn das endgültige Steigen der Consistenz früher beginnt, die Curve, nachdem sie gegen das Ende des Versuches um etwas gestiegen ist, Neigung niedriger zu stehen, als sie im Momente der Einführung des Wassers gestanden hatte. Hinsichtlich der einzelnen Bestandtheile des festen Rückstandes haben wir bei den Versuchen mit dem Wasser nichts, was sich von dem gewöhnlich bei Einführung der Mineralwässer Beobachteten wesentlich unterscheidet, beobachtet: die Procente des Schleimes, des Alkohol- und Aetherextractes schwankten fast ebenso, wie auch die Quantität des festen Rückstandes, was aus der Curve leicht zu ersehen ist.

Auch hinsichtlich der Quantität der herausfliessenden Galle wur-

den dieselben Schwankungen des Gewichtes der Portionen beobachtet, wie auch in unseren früheren Versuchen, obwohl hier Steigen des Gewichtes der Portionen überhaupt seltener vorkam.

So sehen wir denn, dass die durch Einführung heissen Wassers bedingten Veränderungen ihrem Wesen nach völlig identisch sind mit denjenigen, welche wir unter dem Einfluss der alkalischen Mineralwässer und Lösungen beobachtet haben. Wir wollen nun nachsehen, ob nicht dabei irgend ein Unterschied in der Intensität der durch die einen und die anderen bewirkten Veränderungen zum Vorschein kommt und zu diesem Zwecke einige Versuche derselben Reihe, welche die am meisten ausgeprägten Schwankungen gegeben haben, mit einander vergleichen. Vergleichen wir zuerst den letzten Versuch mit heissem Wasser mit den oben angeführten zu derselben Reihe gehörigen Versuchen mit Mineralwässern; da in allen diesen Versuchen unter Einfluss verschiedener Stoffe bei vollkommen gleichen Bedingungen maximale Veränderungen beobachtet wurden, so geben sie uns dadurch die Möglichkeit, aus ihrem Vergleiche über die Intensität des Effectes der einzelnen Mittel einige Schlüsse zu ziehen.

Der grösseren Evidenz wegen führen wir eine synoptische Curve an, welche die Veränderungen der festen Bestandtheile der Galle im Allgemeinen darstellt. Die aus einem ununterbrochenen Striche bestehende Curve zeigt die Veränderungen unter Einfluss des heissen Wassers, die aus einzelnen Strichen unter Einfluss des Vichy-Wassers, die punktirte unter dem Einfluss des Karlsbader und die aus Kreuzen bestehende die Veränderungen unter Einfluss des Essentukischen.

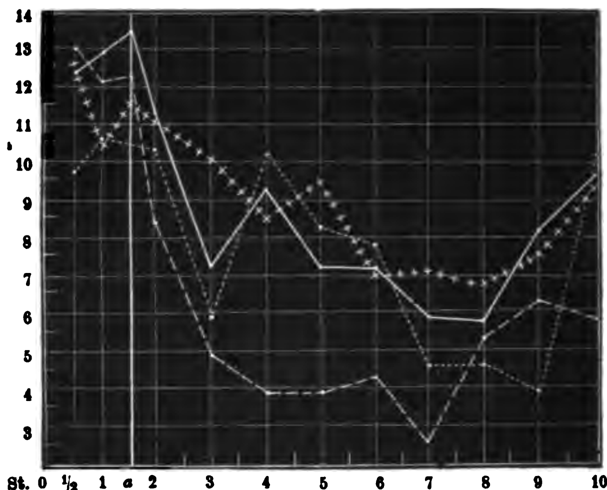
Die Betrachtung der Curve No. 12 zeigt uns, dass nur die Curve des Vichy-Wassers von der Curve des einfachen Wassers in prägnanter Weise differirt: Sie sinkt viel schneller und bedeutender, zeigt nur eine unbedeutende Hebung in der Mitte des Versuches und steigt am Ende des Versuches nicht so rasch aufwärts. Die übrigen Curven dagegen sinken, wie auch die des einfachen Wassers, langsamer und in geringerem Grade, zeigen in der Mitte des Versuches eine bedeutende Hebung und steigen sehr schnell am Ende desselben.

Aehnliches haben wir auch in den übrigen Versuchsreihen beobachtet, so dass diese Versuche überhaupt zeigen, dass nur das Vichy-Mineralwasser eine viel stärker ausgeprägte und länger andauernde Verdünnung der Galle bewirkt, als das einfache Wasser.

Beim Vergleiche der Wirkung künstlich zubereiteter alkalischer Lösungen mit der des einfachen Wassers ergaben einige Versuchsarten ebenfalls, dass der die Galle verdünnende Einfluss des Wassers überwiegend blos durch die Hinzufügung von doppelt-kohlensaurem

Natron, und zwar auch in einer nur schwachen Proportion, verstärkt wurde. In Betracht der vollkommenen Uebereinstimmung dieser Thatsachen mit den von uns früher gefundenen wollen wir nicht länger dabei stehen bleiben und jetzt zu einer Frage übergehen,

Curve No. 12.



welche ebenfalls für die Mineralwassertherapie von grössester Wichtigkeit ist, nichts desto weniger bis jetzt scheinbar noch gar keiner experimentellen Bearbeitung unterworfen worden ist. Wir meinen die Frage über den Einfluss, welchen die Temperatur der eingeführten Flüssigkeit auf die Intensität der in der Zusammensetzung der Galle vorgehenden Veränderungen ausübt.

IV. Ueber den Einfluss der Temperatur der Flüssigkeit auf die Schwankungen in der Zusammensetzung der Galle.

Es ist allgemein bekannt, dass bei der Cholelithiasis die Anwendung warmer Mineralwässer bessere Erfolge ergibt, als diejenige kalter; doch gehen die Meinungen der Autoren über die Ursache dieses Unterschiedes auseinander. Die Einen, z. B. Leichtenstern[1]), erklären ihn aus der schnelleren und vollkommeneren Resorption des warmen Wassers; Andere dagegen, wie Stephanides[2]), weisen darauf hin, dass das warme Wasser in grösserer Menge getrunken werden könne, hingegen das Ueberfüllen des Verdauungstractus mit Flüssigkeit niederer Temperatur demselben nachtheilig sei. Jedenfalls ist es möglich, dass auch abgesehen von diesen Anschauungen die

1) a. a. O. S. 298. 2) a. a. O.

Temperatur der Mineralwässer für die Erreichung des einen oder des anderen Effectes nicht indifferent ist. Da, soviel wir wissen, die Frage über das Wesen der günstigeren Wirkung der warmen Wässer im Vergleich mit den kalten bisher noch keiner experimentellen Bearbeitung unterworfen worden ist, so hielten wir es nicht für überflüssig, auch diese Seite der Frage zu berühren. Zu diesem Zwecke führten wir neben allen unseren Versuchen mit heissen Quellen und Lösungen andere, diesen parallele Versuche aus, in denen dieselben Flüssigkeiten in derselben Quantität, doch vorher bis auf + 9° C. abgekühlt, eingeführt wurden. Aus der ganzen Reihe solcher Versuche führen wir einige Beispiele an, da die durch die niedrige Temperatur bedingte Differenz im Allgemeinen fast in allen Versuchen dieselbe blieb. Wir beginnen mit den Mineralwässern und begnügen uns mit der Vorführung der Tabelle und Curve eines Versuches mit Vichy, welches, wie wir gesehen haben, bis zu + 45° C. erhitzt, einen so prägnanten Effect geäussert hat.

Tabelle No. 10.

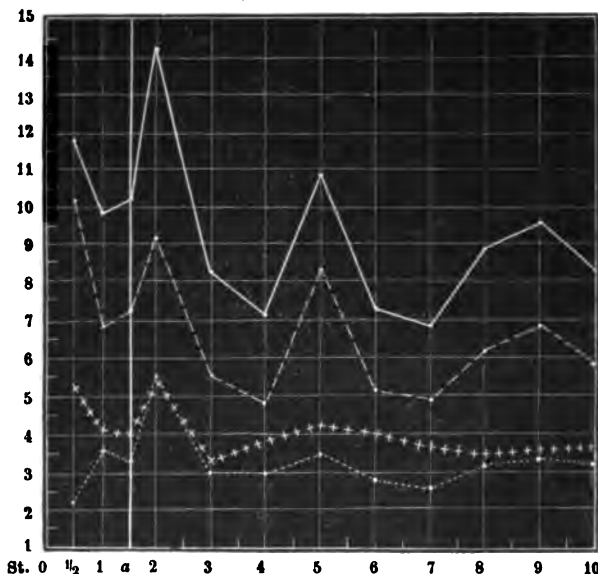
Bei Beginn der Aufsammlung der 4. Portion 250 C.-Ctm. Vichy von + 9° C. eingeführt.

N. N. der Portionen.	Absolute Quantität (in Grm.) der in einer Zeiteinheit (30 Min.) ausgeführten						Procentgehalt der ausgeführten Galle an				
	allgemeinen Masse der Galle.	festen Bestandtheile überhaupt.	Wassers.	Stoffe: in absol. Alkohol unlösliche.	Stoffe: in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlösliche.	Stoffe: in Aether lösliche.	festen Bestandtheilen überhaupt.	Wasser.	Stoffen: in absol. Alkohol unlöslichen.	Stoffen: in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlöslichen.	Stoffen: in Aether löslichen.
1	5,916	0,639	5,277	0,071	0,542	0,026	10,8	89,2	1,2	9,2	0,439
2	5,410	0,481	4,929	0,144	0,320	0,017	8,9	91,1	2,6	5,9	0,315
3	2,986	0,274	2,712	0,073	0,192	0,009	9,2	90,8	2,4	6,4	0,302
4	2,236	0,294	1,942	0,105	0,189	0,010	13,3	86,7	4,6	8,2	0,447
5	2,725	0,193	2,532	0,060	0,126	0,007	7,3	92,7	2,0	4,6	0,238
6	2,627	0,160	2,467	0,053	0,099	0,008	6,1	93,9	2,0	3,8	0,285
7	2,049	0,103	0,996	0,026	0,078	0,0035	9,8	90,2	2,5	7,4	0,333
8	2,624	0,164	2,460	0,047	0,109	0,003	6,3	93,7	1,8	4,1	0,304
9	2,734	0,160	2,573	0,044	0,108	0,007	5,9	94,1	1,6	3,9	0,276
10	1,790	0,142	1,648	0,037	0,099	0,0045	7,9	92,1	2,1	5,2	0,251
11	2,085	0,179	1,956	0,051	0,123	0,0055	8,6	91,4	2,4	5,8	0,264
12	2,991	0,220	2,771	0,069	0,143	0,008	7,4	92,6	2,3	7,9	0,267

Wenn wir das Gewicht der Portionen in diesem Versuche mit den Zahlen der entsprechenden Columne auf der Tab. No. 4 vergleichen, sehen wir, dass unter Einfluss der kalten Grande-Grille die Quantität der durch die Blase fliessenden Galle nicht gesteigert wird. Wenden wir uns nun zu den Schwankungen in dem Procentgehalte der Galle an festen Stoffen, so ersehen wir aus der hierher bezüglichen Curve ebenfalls einige Besonderheiten.

In allen unseren Versuchen trat die Verminderung der Consistenz der Galle bei Einführung des kalten Wassers nicht sogleich ein, wie bei den Versuchen mit heissem Wasser, sondern der Effect verspätete sich um eine halbe Stunde, manchmal auch mehr. Ziemlich oft aber wurde anfangs sogar der entgegengesetzte Effect beobachtet, d. h., die erste oder die zwei ersten nach der Einführung aufgesammelten

Curve No. 13.



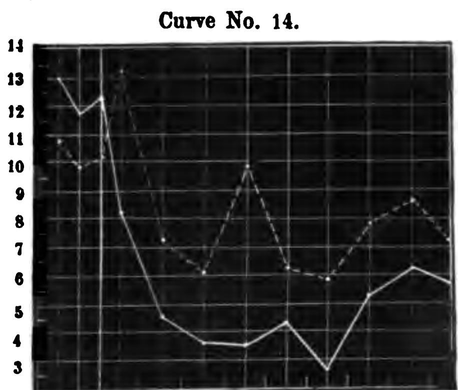
Bei a 250 C.-Ctm. Vichy von + 9 ° C. eingeführt. Die in Aether löslichen Stoffe 1:1000.

Portionen ergaben eine grössere Consistenz, als die Portionen vor der Einführung der Flüssigkeit. Letztere Erscheinung ist an der angeführten Curve zu sehen, auf welcher die erste Portion nach der Einführung der Flüssigkeit von 9,2 bis auf 13,3 pCt. gestiegen ist; sodann fällt der Procentgehalt des trockenen Rückstandes bis auf 6,1, während der folgenden 2 Stunden beschreibt die Curve die uns schon bekannte Welle und in der 8. Stunde wird Schwächung des Einflusses der eingeführten Flüssigkeit wahrgenommen.

Des bequemen Vergleiches wegen lassen wir die Curve der einzelnen Bestandtheile unbeachtet und werden blos zwei Linien des festen Rückstandes darstellen, von denen die ununterbrochene sich auf die Versuche mit heissem, die unterbrochene auf die Versuche mit kaltem (+ 9 ° C.) Vichy-Wasser bezieht. In beiden Versuchen war die Quantität des Wassers, die Zeit der Einführung und alle übrigen Bedingungen dieselben.

Aus der Curve No. 14 ersehen wir folgende Eigenheiten der Wirkung des kalten Vichy im Vergleich mit dem Einflusse des heissen:

Curve No. 14.



a) Die verhältnissmässig langsame Aeusserung des Effectes, wobei anfangs statt der Steigerung Senkung der Consistenz der Galle zum Vorschein kommt.

b) Der Grad der Senkung des Procentgehaltes an festen Stoffen ist bedeutend schwächer und die Welle der Hebung der Consistenz prägnanter ausgeprägt; und

c) die Wirkung des Wassers wird schneller geschwächt, als beim heissen Wasser.

Alles hier Gesagte bezieht sich ebenso auch auf die Versuche mit anderen Mineralwässern und künstlichen Lösungen alkalischer Salze.

Wir wollen als Beispiel noch einen Versuch mit einfachem kaltem Wasser anführen und ihn mit dem Effecte des heissen Wassers vergleichen.

Tabelle No. 11.

Bei Beginn der Aufsammlung der 4. Portion 250 C.-Ctm. Wasser von + 9° C. eingeführt.

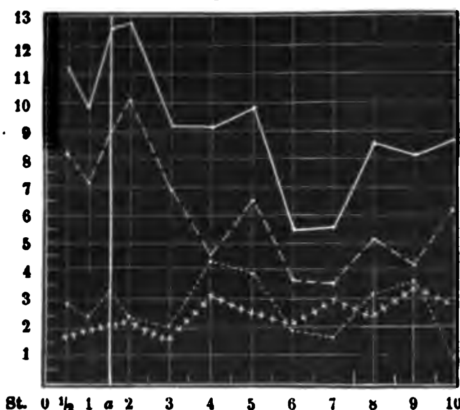
N. N. der Portionen.	Absolute Quantität (in Grm.) der in einer Zeiteinheit (30 Min.) ausgeführten						Procentgehalt der ausgeführten Galle an				
	allgemeinen Masse der Galle.	festen Bestandtheile überhaupt.	Wassers.	Stoffe			festen Bestandtheilen überhaupt.	Wasser.	Stoffen		
				in absol. Alkohol unlösliche.	in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlösliche.	in Aether lösliche.			in absol. Alkohol unlöslichen.	in absol. Alkoh. lösl., in Aether unlöslichen.	in Aether löslichen.
1	5,073	0,572	4,501	0,150	0,413	0,009	11,3	88,7	2,9	8,1	0,177
2	4,052	0,402	3,650	0,102	0,292	0,008	9,9	90,1	2,5	7,2	0,197
3	5,506	0,693	4,813	0,184	0,497	0,012	12,6	87,4	3,3	9,0	0,211
4	4,506	0,576	3,930	0,113	0,453	0,010	12,8	87,2	2,5	10,1	0,221
5	4,868	0,451	4,415	0,104	0,338	0,008	9,3	90,7	2,1	6,9	0,174
6	1,117	0,102	4,015	0,048	0,050	0,004	9,2	90,8	4,3	4,5	0,313
7	1,319	0,122	1,197	0,050	0,068	0,004	9,8	90,2	3,9	6,5	0,265
8	1,352	0,074	1,278	0,026	0,044	0,003	5,5	94,5	1,9	3,7	0,221
9	1,158	0,065	1,093	0,019	0,022	0,004	5,7	94,3	1,7	3,6	0,302
10	1,815	0,154	1.661	0,057	0,093	0,004	8,6	91,4	3,1	5,1	0,247
11	0,989	0,080	1,909	0,037	0,044	0,005	8,1	91,9	3,6	4,1	0,353
12	1,934	0,162	1,772	0,036	0,124	0,003	8,7	91,3	1,9	6,1	0,283

In diesem Versuche wurde die Quantität der durch die Blase fliessenden Galle nicht nur nicht grösser, sondern von der 6. Portion

an fast um das Dreifache kleiner. Die Schwankungen in der Consistenz und der Zusammensetzung der Galle sind aus folgender Curve zu ersehen.

Wie aus der Curve zu ersehen ist, wird die Galle nicht sogleich, sondern erst anderthalb Stunden nach Einführung des Wassers flüssiger; während der ersten halben Stunde dagegen wächst die Consistenz der Galle an. Die Verdichtungswelle in der 5. Stunde ist schwach ausgedrückt und nach ihr dauert die Verminderung des Procentgehaltes an festen Stoffen noch während einer Stunde fort. Doch schon in der 7. Stunde lässt sich der Anfang der Schwächung des Effectes wahrnehmen und während der letzten 4 Stunden fährt der Procentgehalt des trocknen Rückstandes fort, allmählich zu steigen, obwohl er die ursprüngliche Höhe nicht mehr erreicht. Die Schwankungen der einzelnen Bestandtheile bieten nichts Absonderliches und verlaufen fast in derselben Richtung wie die des festen Rückstandes.

Curve No. 15.

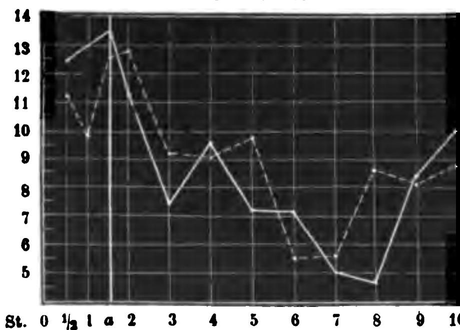


Bei a 250 C-Ctm. Wasser von + 9° C. eingeführt.
Die in Aether löslichen Stoffe im Verhältniss von 1:1000.

Wenn wir auch hier die Procentschwankungen des festen Rückstandes bei Einführung heissen (+ 45° C.) und kalten (+ 9° C.) Wassers zusammenstellen, so erhalten wir folgende Curve.

Die Differenz im Effect, welche von der Temperatur des Wassers abhängt, ist in Curve No. 16 ebenfalls sehr deutlich ausgeprägt. Bei Einführung des kalten Wassers wird die Consistenz der Galle nicht nur nicht sogleich erniedrigt, sondern fährt in der ersten halben Stunde sogar fort zu steigen, wie vor der Einführung. Die darauf eintretende Senkung ist weniger bedeutend und das Schwinden des Effectes beginnt hier um eine ganze

Curve No. 16.



Bei a 250 C.-Ctm. heissen (fester Rückstand durch ▬▬) und kalten Wassers (fester Rückstand durch ---) eingeführt.

Stunde früher, als in dem parallelen Versuche mit heissem Wasser. Ausserdem ist im ersteren Falle die Verdichtungswelle schwächer ausgedrückt und erreicht ihre Akme um eine Stunde später, als in dem Versuche mit Wasser von + 45° C.

So sehen wir denn, dass die Temperatur der eingeführten Flüssigkeit einen sehr wichtigen Einfluss ausübt. Bei höherer Temperatur des eingeführten Mittels beginnt die Wirkung desselben nicht nur früher, was vielleicht von der schnelleren Resorption aus dem Magen abhängt, sondern ist auch viel stärker ausgedrückt, so dass wir durch eine und dieselbe Quantität grössere und länger anhaltende Veränderungen bewirken können. Wir können also, wenn wir die Mineralwässer und die künstlichen Lösungen der alkalischen Mittel erwärmt einführen, den gewünschten Effect durch viel kleinere Quantitäten derselben erzielen, als wenn wir sie kalt einführen, was natürlich in vielen Beziehungen von nicht geringer Bedeutung ist.

III.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

48.

Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins.

Von

W. v. Schroeder.

Bei dem hervorragenden therapeutischen Werth, welchen das Opium seit langer Zeit besitzt, ist es leicht verständlich, dass die Zahl der Arbeiten, welche die Wirkung der Opiumalkaloide, sei es in physiologischer, sei es in klinischer Beziehung, klar zu legen suchen, eine entsprechend grosse ist. Eine doppelte Aufgabe war es, welche bei dem Studium der Alkaloide dieser Gruppe das Interesse der Experimentatoren erregte. Konnten doch erstlich in jedem der Opiumalkaloide für die Heilkunst wichtige Eigenschaften enthalten sein, und galt es daher die Wirkungsweise jedes einzelnen in physiologischer und therapeutischer Beziehung zu untersuchen. War dies geschehen, so ergab sich hierdurch gleichzeitig die Basis zur Beantwortung der zweiten Frage, von welchem Einfluss jedes einzelne Alkaloid auf die Wirkung des Opium als Ganzes sein konnte. So musste es möglich sein, in deductiver Weise das häufige Schwanken der Wirkung des Opium auf seine Ursachen zurückzuführen. Trotz der vielen darauf verwandten Mühe, kann man nicht sagen, dass eine hinreichende Charakterisirung der Wirkungsweise der Opiumalkaloide, mit Ausnahme des Morphins, erzielt worden ist. Es finden sich in den Angaben der verschiedenen Autoren, wie dies die Geschichte der einzelnen Alkaloide genugsam zeigen wird, eine grosse Menge von Widersprüchen, die einestheils in unscharfer Beobachtung, hauptsächlich aber wohl in der Verschiedenheit der verwendeten Präparate ihre Erklärung finden werden. Keiner der vielen Experimentatoren hat das von ihm benutzte Präparat chemisch analysirt und sich so von dem Grade seiner Reinheit überzeugt, fast ausnahmslos kamen Handelspräparate zur Verwendung, wodurch das Resultat naturgemäss von unberechenbaren Zufälligkeiten beeinflusst

sein konnte. Erscheint es schon aus diesem Grunde wünschenswerth, eine kritische Sichtung des vorhandenen Materials anzustellen, Nachprüfungen vorzunehmen, wo solches der Widersprüche wegen nothwendig ist, so wird eine andere Ueberlegung uns auf dieselbe Aufgabe hinweisen. Die Zahl der aus dem Opium isolirten Alkaloide mehrt sich von Jahr zu Jahr. Es sind in dieser wahren Fundgrube für Alkaloide schon bis jetzt sechzehn entdeckt worden. Rechnen wir die durch chemische Substitutionen und Verwandlungen aus ihnen derivirenden Basen hinzu, so sind es bereits etwa hundert. Wollen wir nicht völlig auf die Einsicht in diese grosse Gruppe verzichten, so erscheint es unumgänglich, dieselben, anfangend mit den wichtigsten, durch vergleichendes Studium zu untersuchen und systematisch zu ordnen. Es wird so ersichtlich werden, ob die im Opium vorkommenden Alkaloide eine pharmakologische Gruppe bilden, oder ob sie trotz ihres gemeinsamen Ursprungs verschiedenen pharmakologischen Gruppen zuzuzählen sind. Ist uns eine sichere Gruppirung der wichtigsten der natürlich im Opium vorkommenden Alkaloide erst gelungen, so werden wir die von ihnen derivirenden dem Studium unterwerfen müssen, um so zu verstehen, von welchem physiologischen Einfluss die ausgeführten chemischen Modificationen sind. — Ich habe in nachstehender Studie nur einen Theil der Opiumalkaloide in den Kreis meiner Untersuchung gezogen. Das Hauptgewicht wurde stets auf die völlige chemische Reinheit der verwendeten Substanzen gelegt und wurden dieselben alle elementaranalytisch untersucht. Meine Präparate stammen aus der chemischen Fabrik von Merck und sind dieselben, wenn ihre Zusammensetzung nicht der Theorie entsprach, wiederholt gereinigt worden, bis die geforderte Zusammensetzung erreicht war. Nur wenn auf derartiger Grundlage gewonnene Resultate mit früheren Beobachtungen nicht übereinstimmten, war die Berechtigung gegeben, letztere als irrthümlich anzusehen.

Das Morphin als Hauptrepräsentant und beststudirtes Alkaloid des Opiums ist es, mit dessen Wirkungen wir diejenigen der anderen Opiumalkaloide werden vergleichen müssen, wie dies schon von Cl. Bernard u. A. geschehen ist. Hierzu erscheint es zweckmässig, das Wirkungsbild des Morphins, wie es neuere Forschungen geliefert haben, uns in kurzen Zügen ins Gedächtniss zu rufen. Ich folge bei dieser Darstellung wesentlich einer Arbeit von Witkowski[1]), welcher eine sehr scharfe und gründliche Analyse der Wirkungen des Morphins geliefert hat.

1) Dieses Archiv. VII. S. 247.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die Wirkung des Morphins sich fast ausschliesslich im Centralnervensystem geltend macht und alle anderen zur Beobachtung kommenden Veränderungen secundärer Natur sind. Wie schon frühere Autoren unterscheidet auch Witkowski zwei Stadien der Morphinwirkung, welche sehr prägnant in ihrer allmählichen Entwicklung und Aufeinanderfolge am Frosch sich beobachten lassen, wenn man demselben ca. 0,05 Grm. Morphin subcutan injicirt.

In dem ersten Stadium der Morphinwirkung, das man das narkotische nennen kann, verliert der Frosch alsbald nach Application des Giftes an Lebhaftigkeit, benutzt die dargebotene Gelegenheit zur Flucht nicht mehr und macht bald ohne äusseren Anreiz keinen Sprung mehr, wohl aber und in ganz normaler Weise nach Reizung. Demnächst treten bei seinen Bewegungen allmählich zunehmende Coordinationsstörungen auf, die Sprünge werden ungeschickt, das Thier weiss sein Gleichgewicht nicht mehr zu bewahren und ist schliesslich durch keinen äusseren Reiz mehr zu einem Sprunge zu bewegen. Nachdem der völlige Verlust dieser Fähigkeiten eingetreten ist, beginnt auch das bis dahin unveränderte Vermögen des Thieres, seine Bauchlage zu behaupten, eine Einbusse zu erleiden — es wird die Rückenlage ertragen. Durch Berührung der Cornea lässt sich um diese Zeit kein Lidschluss mehr erzielen, während alle vom Rückenmark innervirten Theile Reflexzuckung, aber schwächer wie normal, zeigen.

Diese Reihenfolge von Veränderungen entspricht ganz den Ergebnissen, welche Goltz bei successiver Abtragung der einzelnen Theile des Gehirns erhalten hat. Es schwanden nach einander die Fähigkeiten

1. zur spontanen Bewegung — Abtragung des Grosshirns;
2. zur Bewegungsstatik und Dynamik — Abtragung der Vierhügel;
3. zum Sprung überhaupt — Abtragung des Kleinhirns;
4. zur Bewahrung der gewöhnlichen Stellung — Abtragung der Medulla oblongata.

Die Wirkung des Morphins im narkotischen Stadium besteht also darin, dass nach einander die einzelnen Theile des Gehirns ausgeschaltet werden, und zwar beginnend mit dem Grosshirn und endend an der Medulla oblongata.

Diesem Stadium folgt das zweite, das wir das tetanische nennen können. Es tritt allmählich eine Zunahme der in tieferen Partien des Centralorgans vermittelten Reflexe ein, die sich schliesslich bis zu tetanischen Anfällen steigern. Charakteristisch ist das nach jedem

Krampfanfall fast völlige Erlöschen der Reflexerregbarkeit. Es besteht also neben erhöhter Reflexerregbarkeit eine abnorm gesteigerte Erschöpfbarkeit des Rückenmarks. Von den sonstigen Functionen ist nur die Athmung mit betroffen; im narkotischen Stadium ist sie bedeutend verlangsamt und meist ganz sistirend, um im Beginn des tetanischen den Charakter des sogenannten Krampfathmens anzunehmen, das heisst, nur in reflectorischer Weise auf äussere Reize hin und dann hastig und vertieft zu erfolgen. Das Herz, die Gefässe und die peripheren Nerven bleiben ganz intact oder haben erst spät und in secundärer Weise von den Folgen der Vergiftung zu leiden.

Bei Säugethieren ist im Grossen und Ganzen die Wirkung des Morphins eine ähnliche wie bei Fröschen, nur treten hier Abweichungen ein, wie sie durch die höhere Organisation, die innigere Abhängigkeit der einzelnen physiologischen Functionen von einander bedingt sind. Auch beim Säugethier lassen sich zwei Stadien der Morphinwirkung, das narkotische und das tetanische, unterscheiden. Das erstere Stadium ist durch die primäre Gehirnaffection bedingt. Ebenso wie beim Frosch findet eine Verlangsamung der Respiration statt, die bis zu völligem Stillstand der Athmung zunehmen und eine Reihe secundärer Veränderungen zur Folge haben kann. Es verhält sich das Thier im narkotischen Stadium so, „als wenn ihm das Grosshirn abgetragen wäre“ (Hitzig). Noch in völlig wachem Zustande tritt Lähmung oder Schwächung der schmerzempfindenden Centren ein und der bald eintretende Schlaf, aus dem das Thier allmählich immer schwerer, endlich gar nicht mehr durch Reize erweckbar ist, zeigt die völlige Ausbildung der Narkose an. Ist das Thier durch die Herabsetzung der Respiration nicht zu Grunde gegangen, so charakterisirt sich der Beginn des zweiten Stadiums durch Zunahme der Reflexerregbarkeit, die bis zu tetanischen Anfällen sich steigern kann.

Ich gehe nun zu meinem Thema über, zur Frage, wie weit die anderen Opiumalkaloide in ihrer Wirkung mit der des Morphins übereinstimmen, ob auch bei ihnen in Analogie mit dem Morphin zwei Stadien, ein narkotisches und ein tetanisches, das Vergiftungsbild charakterisiren und welcher Art die zu beobachtenden Abweichungen sind.

Ich gebe bei jedem Alkaloid eine kurze historische Uebersicht der wichtigeren der früheren Beobachtungen, um so am besten den Grad unserer bisherigen Kenntniss der Wirkungsweise jedes derselben zu fixiren.

Narcotin.

Das Narcotin wurde 1803 von Derosne im Opium entdeckt und nahm derselbe an, dass es das active Princip des Opiums sei und ähnlich wie dasselbe wirke. Orfila (1) war der Erste, welcher die Wirkung des Narcotins an Thieren studirte. Er fand dieselbe ganz verschieden, je nach dem Lösungsmittel, in welchem das Gift den Thieren beigebracht wurde. In Olivenöl gelöst brachten 0,4—0,6 Grm. bei Hunden etwas beschleunigtes Athmen und einen darauf folgenden Zustand von Stupor hervor, in welchem nach einigen Stunden der Tod eintrat, dem schwache Krämpfe in den Extremitäten vorangegangen waren. Eine Steigerung der Dosis auf 1,3 Grm. hatte keine Aenderung im Symptomencomplex zur Folge. Ganz anders gestaltete sich das Bild, wenn dieselbe Menge (1,3 Grm.) in verdünnter Essigsäure verabfolgt wurde. Bald nach der Eingabe traten sehr beschleunigte Respiration und heftige Krämpfe ein. Der Kopf wird fortwährend geschüttelt und nach hinten gezogen. Nachdem die Krämpfe mit dazwischen liegenden Pausen einige Stunden angehalten hatten, folgte Stupor und starben die Thiere in demselben 8—10 Stunden nach Beginn des Versuches. Löste Orfila dagegen selbst bis zu 2 Grm. Narcotin in Salzsäure oder Salpetersäure, so wurde es von Hunden vertragen und rief gar keine toxischen Erscheinungen hervor. Es wirkte also das Narcotin in Essigsäure gelöst energisch krampferregend und gar nicht hypnotisch, in Olivenöl gelöst fast rein narkotisch und lähmend, während es in salzsaurer oder salpetersaurer Lösung ganz indifferent war. — Die Angabe, dass das Narcotin in Olivenöl gelöst unwirksamer sei, als in essigsaurer Lösung, liesse sich noch verstehen, da im ersteren Fall die Resorptionsbedingungen viel ungünstigere sind, die Differenz aber in der Wirkung des essigsauren und salzsauren Narcotins muss durch Verschiedenheit der benutzten Präparate verursacht gewesen sein. Magendie (2) sprach sich auf Grund seiner Versuche in fast entgegengesetztem Sinne aus. Schon 0,05 Grm. Narcotin, in Olivenöl gelöst, brachten bei Hunden einen Zustand von Stumpfheit hervor, dem meistens der Tod folgte. In Essigsäure gelöst, wurden 1,5 Grm. noch vertragen. Während die Thiere sich unter dem Einfluss des Mittels befanden, hatten sie convulsivische Zuckungen, die Magendie den durch Campher hervorgebrachten vergleicht. Magendie, der an sich selbst nach 0,03 Grm. Narcotin ausserordentliche Aufregung und Kopfweh wahrnahm, hielt das Narcotin für das excitirende Princip des Opiums. — Bailly (3) sah bei Hunden nach 0,1

Grm. Narcotin, in Olivenöl gelöst, leichtes Zittern, beschleunigte Respiration und Pupillendilatation. An Kranken fand er kleine Dosen ganz wirkunglos, grosse (3—3,5 Grm.) riefen ausser Kopfweh und Uebelkeit nichts Bemerkenswerthes hervor. Einmal vertrug ein junger Mann 7 Grm., ohne etwas Anderes wie leichten Schwindel zu empfinden. Doch erwähnt er auch mehrere Fälle, in denen bereits 2,5 Grm. Zusammenfahren auf das leiseste Geräusch hin hervorgebracht hatten.

Barbier (4) will bereits nach 0,1 Grm. am Menschen sehr gefährliche Vergiftungserscheinungen beobachtet haben. Die Beschreibung derselben aber zeigt zweifellos, dass es sich nicht entfernt um eine Narcotinvergiftung gehandelt haben kann. Charvet (5) folgert aus an sich selbst angestellten Versuchen, dass das Narcotin ausser etwas Pulsbeschleunigung nichts bewirke. An Kaninchen sah er auf 1 Grm. Narcotin hin kurze, leichte Schauer eintreten und die Reflexerregbarkeit stark ansteigen. Nach 10 Stunden waren die hinteren Extremitäten steif und in zitternder Bewegung, nach 12 Stunden traten Tetanusanfälle auf, die sich von Zeit zu Zeit bis zum Eintritt des Todes wiederholten. Das Vergiftungsbild ist seinem Urtheile nach dem nach Morphin und Opium erscheinenden fast völlig gleich. Im Widerspruch mit Orfila konnte er keinen Unterschied zwischen der Wirkung des in Olivenöl und des in Essigsäure gelösten Narcotins wahrnehmen. — Cogswell (6) sah nach 0,1 Grm. Narcotin bei Fröschen keinerlei Wirkung. — Schroff (8) beobachtete in Versuchen an seinen Schülern nach ca. 0,1 Grm. Narcotin ein geringes Ansteigen des Pulses, dem dann Absinken folgte. Es trat Erweiterung der Pupille, tiefere Respiration und Schläfrigkeit ein. Die Wirkung ging bald vorüber. — Albers (9) kam auf Grund von Versuchen, in denen er Fröschen 0,05—0,1 Grm. in Pulverform unter die Haut brachte, zum Schluss, dass Abstumpfung der Empfindung und Betäubung das Vorherrschende in der Symptomenreihe der Narcotinvergiftung seien, welche sich dadurch in ihrer Wirkung von der des Morphins, Codeins und Thebains unterscheide, bei welcher Krampf und erhöhte Empfindlichkeit prävalirten. Er empfiehlt aufs Lebhafteste die therapeutische Anwendung des Narcotins, da es ganz zweifellos sei, dass es bei Bekämpfung abnormer Empfindlichkeit und bei Reflexkrämpfen ein gutes Heilmittel bilden müsse. Da er dem Opium stärkere narkotische Wirkungen zuschreibt, als dem in ihm enthaltenen Morphin entspricht, so bezieht er dies auf den Narcotingehalt desselben. — Cl. Bernard (12) sprach dem Narcotin jegliche narkotische Wirkung ab und zählte es zu den rein krampferregenden

Opiumalkaloiden. — Baxt (10) sah nach subcutaner Injection von 0,1 Grm. Narcotin bei Kaninchen und Meerschweinchen gar keine Wirkung. Bei Fröschen trat nach 0,02—0,04 Grm. erst ein mehrere Stunden dauernder comatöser Zustand ein, dem dann Convulsionen folgten. Er stellt das Narcotin dem Thebain am nächsten, von dem es sich nur durch schwächere und die am Kaltblüter hervortretende sedative Wirkung unterscheidet. — Eulenburg (11) benutzte das Narcotin zu subcutanen Injectionen bei Menschen. Es rief Beschleunigung des Pulses und Erhöhung der Temperatur und Respirationsfrequenz hervor. Eine hypnotische Wirkung kam ihm entweder gar nicht oder nur in minimalem Grade zu.

Dies wären die wichtigsten Data aus der Geschichte der Wirkungsweise des Narcotins. Es erscheint verständlich, dass die neueren Pharmakologien und Toxikologien des Narcotins kaum Erwähnung thun, denn eine Kritik der sich fast in allen Punkten widersprechenden Angaben lässt sich kaum üben, da über das Wichtigste, über den Grad der chemischen Reinheit der in jedem Fall verwendeten Substanz von keinem Autor Angaben gemacht worden sind.

Matthiesen und Forster[1]) lieferten den Nachweis der Unrichtigkeit der früher für das Narcotin angenommenen Formel $C_{22}H_{25}NO_7$ und änderten dieselbe in $C_{22}H_{23}NO_7$ um. Wahrscheinlich sind oft Gemenge von Narcotin und anderen Opiumbasen zu den Versuchen benutzt worden. Husemann[2]) gibt an, dass sich von mehreren Narcotinsorten des Handels das anscheinend reinste Präparat, mit concentrirter Schwefelsäure übergossen, blauviolett färbte. Dies Verhalten würde einen Gehalt an Papaverin andeuten, denn nach Hesse's[3]) Beobachtungen löst sich reines Narcotin in concentrirter Schwefelsäure, mag dieselbe rein oder eisenoxydhaltig sein, mit grünlich-gelber Farbe auf. Die Lösung wird beim schwachen Erwärmen anfangs orangeroth, dann carmoisinroth, bis sich bei der Temperatur, bei der die Schwefelsäure zu verdampfen beginnt, von der Oberfläche der Lösung aus blauviolette Streifen bilden und schliesslich die ganze Lösung schmutzig-rothviolett gefärbt ist.

Das von mir benutzte Präparat gab die verlangten Färbungen und war aschenfrei.

0,2731 Grm. Narcotin bei 100° im Vacuum getrocknet, gaben 0,6401 Grm. CO_2 und 0,1440 Grm. H_2O.

1) Lieb. Annal. Supplementbd. 1. S. 330. 2) Lieb. Annal. Bd. 123. S. 303.
3) Lieb. Annal. Supplementbd. 8. S. 284.

	Berechnet:	Gefunden:
C_{22}	= 63,92 pCt.	63,92 pCt.
H_{23}	= 5,57 "	5,85 "
N	= 3,39 "	—
O_7	= 17,12 "	—

Wirkung auf Frösche.

Es gelingt nicht an Fröschen, denen man Narcotin in Pulverform unter Rücken- oder Bauchhaut gebracht hat, irgend welche Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. Offenbar löst sich Narcotin in den alkalischen Körperflüssigkeiten nur in so minimalem Grade, dass nie soviel im Kreislauf circulirt, als nothwendig ist, um toxische Erscheinungen hervorzurufen. Ich wandte in Folge dessen stets eine salzsaure Lösung an. Da die Salze des Narcotins seiner geringen basischen Eigenschaften wegen durch Wasser leicht zerlegt werden und die Lösungen derselben stets sauer reagiren, so überzeugte ich mich zuerst, ob die mit dem Alkaloid injicirte Salzsäure einen Einfluss auf das Vergiftungsbild haben konnte. Die von mir benutzte Lösung enthielt in 1 C.-Ctm. 0,067 Grm. Narcotin und 0,0082 Grm. Salzsäure. 1—1,5 C.-Ctm. einer Salzsäure von 0,82 pCt. (0,0082—0,0123 Grm. ClH) werden von mittelgrossen Fröschen vertragen, ohne dass Abweichungen vom normalen Verhalten sich wahrnehmen lassen. In meinem Versuch war 0,07 Grm. Narcotin (0,0085 ClH) die maximale Dose.

Injicirt man einem Frosch ca. 0,03 Grm. Narcotin subcutan, so zeigen die Thiere unmittelbar nach der Injection eine lebhafte Unruhe, springen umher u. s. w., was wohl dem durch die saure Injectionsflüssigkeit verursachten sensiblen Reiz zuzuschreiben ist. In wenigen Minuten tritt Beruhigung ein. Das Thier sitzt ruhig und erscheint etwas narkotisirt. Es ergreift nicht mehr die Flucht bei gebotener Gelegenheit, führt aber auf jeden Reiz hin sofort einen normalen Sprung aus. Die Reflexe sind völlig normal. Bald jedoch macht sich ein Herabgehen der Reflexerregbarkeit bemerklich. Es bedarf stärkerer Reize, um eine Zuckung auszulösen. Man kann ihm die Beine in unnatürliche Stellungen bringen, ohne dass Reaction erfolgt, und schliesslich wird die Rückenlage dauernd ertragen, wenn man es vorsichtig in dieselbe bringt. Aber auch jetzt noch, wo die Fähigkeit des Thieres, seine normale Stellung zu bewahren, eine erhebliche Einbusse erlitten hat, gelingt es noch, durch einen sehr starken Reiz das Thier zu einem Sprung zu veranlassen. Auf diesen Zustand, der 1—2 Stunden dauert, tritt dann ein Stadium er-

höhter Reflexerregbarkeit ein, das aber bei so kleiner Dosis (0,03 Grm.) nicht lange Zeit anhält. Nach 2—3 Stunden ist das Verhalten des Thieres wieder ein völlig normales.

Wählt man eine grössere Gabe (0,05—0,07 Grm.), so ist das erste Stadium von sehr kurzer Dauer. Nachdem ein starkes Herabgehen der Reflexe eingetreten ist, folgt bald, oft schon nach 10—20 Minuten, eine starke Erhöhung derselben, welche, allmählich sich steigernd, schliesslich zu tetanischen Anfällen führt, die zuerst nur auf Reize hin, später auch ohne wahrnehmbare Ursache sich einstellen. In den zwischen den Anfällen liegenden Pausen ist das Thier fast ganz reactionslos. Diesem Stadium erhöhter Reflexerregbarkeit folgt ein Lähmungszustand, in dem das Thier zu Grunde geht, aus dem es sich aber sehr gut noch erholen kann, selbst wenn derselbe bis 20 Stunden angehalten hat. Die Lähmung ist vorherrschend centraler Natur, doch nimmt die elektrische Erregbarkeit der motorischen Nerven auch erheblich ab, während die der Muskeln sich viel länger erhält.

Im Gegensatz zum Morphin übt das Narcotin einen starken Einfluss auf die Schlagfolge des F r o s c h h e r z e n s aus.

Versuch 1. Temporaria.

		Pulse in 1 Min.
3 h	38 m	41
	58 m	41
4 h	3 m	40
	5 m	41
	8 m	Injection von 0,033 Grm. Narcotin (0,0041 Grm. ClH).
	10 m	26
	15 m	40
	20 m	40
	21 m	Diastolischer Stillstand 15 Secunden dauernd.
	22 m	18 Pulse in 30 Secunden, dann 20 Secunden diastolischer
	24 m	40 Stillstand.
	27 m	31
	28 m	16
	28,5 m	20 Secunden lang diastolischer Stillstand.
	32 m	9 Pulse in 30 Secunden, dann 15 Secunden diastolischer
	33 m	34 Stillstand.
	35 m	15 Pulse in 30 Secunden, dann ca. 20 Secunden diastolischer
	40 m	22 Stillstand.
	45 m	21
	50 m	18
	54 m	16
	56 m	28
5 h	2—11 m	In 9 Minuten 2 Pulse.
	13 m	32
	20 m	22 Versuch beendet.

Es wirkt also das Narcotin auf die Schlagfolge des Froschherzens energisch, und zwar dieselbe verlangsamend, ein. Da bei Fröschen bekanntlich die Injection von Säuren ebenfalls die Pulszahl vermindert und schliesslich diastolischen Herzstillstand hervorruft, so machte ich Controlversuche, die zeigten, dass bei mittelgrossen Fröschen 0,007 Grm. ClH, subcutan injicirt, keinen Einfluss auf die Herzaction ausüben. Ott (13), welcher die Wirkung des Narcotins auf das Froschherz bereits beobachtet hat, nimmt als Ursache eine Lähmung des Herzmuskels an. Ich kann dieser Ansicht nicht beistimmen. Da eine vorhergehende Atropininjection die Erscheinung nicht verändert, so kann es sich nicht um vom Vagus ausgehende Einflüsse handeln. Der ganze Charakter der Erscheinung aber, das oft minutenlange Stillstehen des Herzens in Diastole und die oft unmittelbar darauf folgende relativ hohe Pulszahl machen die Heranziehung einer Herzmuskellähmung zur Erklärung unmöglich. Wir werden also als wahrscheinlichste Ursache eine durch das Narcotin hervorgerufene Veränderung der motorischen Herzganglien ansehen müssen, welche mit starkem Herabgehen ihres erregenden Einflusses auf das Herz endet, wobei allerdings das in der ersten Zeit der Vergiftung auftretende periodische Functionsunfähigwerden derselben völlig räthselhaft erscheint.

Wenn wir die Wirkung des Narcotins beim Frosch mit der des Morphins vergleichen, so ist eine Aehnlichkeit beider unverkennbar. Beim Narcotin lassen sich ebenso wie beim Morphin ein narkotisches, durch Lähmung des Gehirns bedingtes und ein tetanisches, durch abnorme Erregung des Rückenmarks verursachtes Stadium unterscheiden. Dass die Krämpfe im tetanischen Stadium durch abnorme Reflexerregbarkeit des Rückenmarks bedingt sind, davon überzeugt man sich leicht, wenn man ein Thier, dem das Gehirn vom Rückenmark getrennt ist, vergiftet oder während der tetanischen Anfälle diese Operation ausführt. Im ersteren Fall entwickeln sich die Krämpfe wie am unversehrten Thier, im letzteren bestehen dieselben unbeeinflusst durch die Operation fort. Doch finden wiederum zwischen der Wirkung des Morphins und der des Narcotins sehr grosse Unterschiede statt. Bei der Narcotinvergiftung ist das narkotische Stadium sehr kurz und wenig ausgeprägt, das tetanische tritt bald ein und geht früher in das der completen Lähmung über, als dies bei Morphin beobachtet wird. Durch Narcotin kommt es weder zu einer so ausgesprochenen, noch zu einer so scharf successive vorschreitenden Lähmung des Gehirns. Es breitet sich die Wirkung sehr schnell auf alle Theile des Gehirns und auf das

Rückenmark aus, beide in geringem Grade lähmend, d. h. in ihrer Function schwächend, welchem Zustand dann auffallend schnell im Vergleich zum Morphin die Rückenmarkserregung folgt. Geringere Wirkung auf das Gehirn und stärkere auf das Rückenmark wären also die das Narcotin vom Morphin bei Vergiftung von Fröschen unterscheidenden Merkmale, wozu noch der Einfluss des Narcotins auf das Herz kommt, welches durch Morphin ganz intact bleibt.

Wirkung des Narcotins auf Kaninchen und Hunde.

Bringt man mittelgrossen Kaninchen ca. 0,5 Grm. Narcotin in etwas Salzsäure gelöst in den Magen, so beobachtet man meist nach 15—20 Min. ein schwaches Zittern des Thieres und etwas Unruhe. Hierauf erleidet die Reflexerregbarkeit eine geringe Erhöhung. Dieser Zustand dauert ca. ½—1 Stunde, um dann wieder einem normalem Verhalten Platz zu machen. Eine der Erregung vorhergehende Narkose und Depression der Reflexe lässt sich in der Regel nicht wahrnehmen. Es ist mir allerdings mehrmals gelungen, bei Kaninchen durch wiederholte Injection kleiner Narcotingaben einen Zustand hervorzurufen, der als ein narkotischer gelten musste, in welchem den Thieren die Augen zufielen etc.; doch ist das Auftreten dieser Erscheinung kein regelmässiges und wohl von Individualität etc. abhängig. Immerhin ist es principiell interessant, dass das Narcotin, wenn auch unter nicht sicher anzugebenden Umständen, beim Säugethier ähnlich wie bei Fröschen zuerst eine leichte narkotische Wirkung entfaltet. Wahrscheinlich wird das Eintreten derselben in den meisten Fällen durch die rasch beginnenden Erregungszustände verdeckt.

Steigert man die Narcotingabe auf etwa 1—1,5 Grm., so nimmt die Reflexerregbarkeit in dem Maasse zu, dass es zu Krampfanfällen kommt, denen das Thier in kürzerer oder längerer Zeit erliegt. Nachstehend gebe ich das Protokoll einer besonders gelungenen, sich langsam entwickelnden Vergiftung.

Versuch 2.

Es wurden um 3 Uhr einem Kaninchen von 1700 Grm. Körpergegewicht 1,2 Grm. Narcotin in Salzsäure gelöst in den Magen gebracht.

3 h 15 m Lebhafte Unruhe. Sehr beschleunigtes Athmen. Leichtes spontanes Zusammenfahren. Die Reflexerregbarkeit ist gesteigert.

3 h 24 m Reflexerregbarkeit und Zusammenzucken des Thieres werden stärker.

3 h 39 m Es machen sich beginnende Lähmungserscheinungen, besonders an den hinteren Extremitäten, geltend. Die Beine werden beim Gehen mit Mühe angezogen. Alle 2—10 Secunden ein Zusammenfahren des ganzen Thieres.

5 h — m Athmung ziemlich normal, das Zusammenfahren seltener.
5 h 35 m Bei Reizung läuft es mit Drahtbeinen bis zur Wand, wo es hinfällt. Es treten Rollbewegungen auf. Schliesslich bleibt es auf der Seite liegen und führt Schwimmbewegungen aus, die periodisch auftreten, wobei der Kopf stark nach hinten gezogen ist.
6 h — m Das Thier liegt auf der Seite mit periodisch auftretenden Schwimmbewegungen. Die Hinterbeine sind drahtartig steif.

Am anderen Tage Morgens 8 Uhr wird das Thier fast im gleichen Zustande vorgefunden. Die Schwimmbewegungen treten alle 2—5 Secunden ein, manchmal mit Trismus verbunden. Die Beine sind drahtartig und steif. Die Pupille sehr weit, wie auch schon am vorigen Tage. Dieser Zustand dauert bis 3 Uhr Nachmittags, wo die Fähigkeit, Kopf und Beine zu dirigiren, sich wieder einzustellen beginnt, wenn auch in sehr geringem Maasse. Es wird ihm Abends Milch mit der Schlundsonde in den Magen gebracht. Am dritten Tage Morgens wird das Thier auf dem Bauche liegend, ruhig athmend vorgefunden. Jeder stärkere Reiz ruft eine Reihe von Krämpfen hervor, meist in Form von Schwimmbewegungen. Die hinteren Extremitäten gehorchen bereits dem Willen, die vorderen nur sehr wenig. Die Pupillen sind sehr weit. Es werden 1—2 tetanische Anfälle mit Trismus beobachtet. Um 11 Uhr Vormittags, also 44 Stunden nach der Vergiftung, stirbt es.

Die Muskeln waren 30 Minuten nach dem Tode, beim Beginn der Section, noch nicht starr. Ausser bedeutender Urinretention ergab die Section nichts Abnormes, Gehirn und Rückenmark waren normal.

Vergrössert man wieder die Dosis und gibt 2—2,5 Grm. Narcotin, so spielt sich der ganze Erscheinungscomplex in ca. ½ Stunde ab. Nach 10—15 Min. beginnen die krampfhaften Rollbewegungen und geht das Thier oft, ohne dass es zu Tetanusanfällen kommt, zu Grunde. Bei Hunden ist das Vergiftungsbild dasselbe wie bei Kaninchen.

Zur Beurtheilung des Einflusses des Narcotins auf Pulsfrequenz und Blutdruck mag folgender Versuch dienen.

Versuch 3.

Zeit.	Pulse in 30 Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
			Es wird bei einem Kaninchen von 1600 Grm. Körpergewicht der Blutdruck um 12 h. 10. m. bestimmt.
12 h 10 m	147—153	105—108	
12 h 30 m	—	—	Es wird ihm 1 Grm. Narcotin in etwas Salzsäure gelöst in den Magen injicirt.
12 h 35 m	—	—	Starkes, stossweises Zittern des ganzen Thieres.
12 h 45 m	—	—	Rollbewegungen. Das Thier fällt schliesslich auf die Seite und hat Schwimmbewegungen, besonders energisch an den Vorderbeinen, der Kopf ist an den Rücken gezogen. Respiration 144 pro Minute.
1 h 8 m	101—108	96—98	
1 h 15 m	108	90—92	
1 h 20 m	105	91—93	Respiration 140 pro Minute.
1 h 30 m	106	92—94	

Zeit.	Pulse in 30 Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
1 h 35 m	—	—	Es treten nach dem Losbinden des Thieres energisch krampfhafte Schwimmbewegungen auf. Es kann den Kopf und die Extremitäten nicht dirigiren.
3 h 15 m	—	—	Bei Berührung erfolgt eine Reihe krampfhaft. Schwimmbewegungen. In den krampffreien Pausen liegt das Thier wie gelähmt auf der Seite.
3 h 30 m	75—80	94—100	Es wird der Blutdruck bestimmt.
3 h 40 m	—	—	Respiration 54 pro Minute.
3 h 45 m	85	95—98	Nach dem Losbinden erfolgt starker Schwimmbewegungskrampf. Doch ist das Thier schon im Stande, sich in sitzender Stellung zu erhalten, bewegt aber fortwährend den Kopf hin und her.
4 h 30 m	—	—	Das Thier erholt sich sichtlich, Schwimmbewegungen treten viel seltener auf. Die Beine sind noch drahtartig.
5 h 30 m	115—120	104—106	Die Erholung hat zugenommen. Versuch beendet.

Wie ersichtlich, setzt das Narcotin auch beim Säugethier die Anzahl der Pulse herab, während es auf den Blutdruck nur eine sehr geringe Wirkung äussert. Auf die Respiration wirkt es nur erregend, gar nicht wie das Morphin herabsetzend oder lähmend.

Das Narcotin steht in seiner Wirkungsweise am Säugethier dem Morphin offenbar viel ferner, als dies am Frosche der Fall war. Das an Fröschen prägnant hervortretende narkotische Stadium kommt hier nur ausnahmsweise, wenn die Erregungserscheinungen sich nicht zu schnell entwickeln, zur Beobachtung. Im Gegensatz hierzu ist das tetanische Stadium das die Narcotinwirkung charakterisirende. Aber auch in der Art des tetanischen Stadiums, nicht nur in der Dauer und Stärke desselben, unterscheidet sich die Wirkung des Narcotins von der des Morphins. Man kann mit einem gewissen Recht vom Morphin sagen, dass sich seine Wirkung als Resultante zweier anderer Gifte auffassen lässt: im narkotischen Stadium verhält sich das Thier so, als wenn es dem Einfluss des Alkohols, im tetanischen, als wenn es dem des Strychnins unterliegt. Damit soll eben nur ausgedrückt werden, dass für das erste Stadium die Gehirnlähmung, für das zweite die abnorm gesteigerte Reflexerregbarkeit des Rückenmarks das Charakteristische ist. Für das Narcotin wären beide Analogien beim Frosch noch zulässig, beim Säugethier aber durchaus unzutreffend, weil das narkotische Stadium so unbedeutend und inconstant, und das tetanische nicht den Charakter reiner Strychninwirkung trägt. Das Auftreten der drahtartig harten Extremitäten, das häufig völlige Fehlen des Tetanus, die Schwimmbewegungskrämpfe weisen wohl darauf hin, dass es sich um Erregung von höher als im Rückenmark, vermuthlich im Kleinhirn ge-

legenen Centren handelt. Es lässt sich die Wirkung des Narcotins in folgenden Sätzen zusammenfassen:

Beim Frosch

1. wirkt das Narcotin ähnlich dem Morphin, ein narkotisches und ein tetanisches Stadium hervorrufend.
2. Das narkotische Stadium der Narcotinvergiftung unterscheidet sich von dem analogen des Morphins durch kürzere Dauer und geringere Tiefe. Es findet nicht, wie beim Morphin, eine scharf ausgeprägte successive Lähmung der einzelnen Theile des Gehirns statt. Dieselben werden in viel schnellerer Aufeinanderfolge und geringerem Grade, wie durch Morphin, gelähmt.

   Das tetanische Stadium ist durch abnorme Reflexerregbarkeit des Rückenmarks bedingt. Es tritt früher ein wie beim Morphin und geht schneller in den Zustand completer Lähmung über.
3. Das Narcotin wirkt lähmend auf die motorischen Herzganglien.
4. Auf die peripheren Nerven und den Muskel hat das Narcotin keinen directen Einfluss. Erst in Folge der abgeschwächten Herzaction erleiden sie Störungen ihrer normalen Erregbarkeit.

Beim Säugethier

5. ist das narkotische Stadium inconstant und von sehr geringer Ausbildung, dagegen das tetanische das für die Narcotinwirkung charakteristische.
6. Das tetanische Stadium ist nicht wie beim Morphin als reine Rückenmarkserscheinung aufzufassen. Es tritt Tetanus oft gar nicht auf und ist eine Erregung von höher als im Rückenmark gelegenen Theilen des Centralnervensystems wahrscheinlich.
7. Das Narcotin setzt die Pulszahl herab, während der Blutdruck in nur sehr geringem Grade von ihm beeinflusst wird.
8. Auf die Respiration wirkt das Narcotin nicht wie das Morphin herabsetzend und lähmend, sondern nur erregend.
9. Auf periphere Nerven und den Muskel hat das Narcotin keinen ersichtlichen Einfluss.

Hydrocotarnin.

Das Hydrocotarnin ist 1872 von Hesse[1]) im Opium aufgefunden worden, in welchem es nur in sehr geringer Menge vorhanden ist. Wahrscheinlich ist es durch Zersetzung des Narcotins, zu welchem

1) Liebig's Annalen. Supplementbd. 8. S. 326.

es in naher chemischer Beziehung steht, entstanden. Erhitzt man nämlich Narcotin 6—7 Stunden mit Wasser auf 140°, so zerfällt es zum Theil in Meconin und Hydrocotarnin [1]):



$$\underset{\text{Narcotin.}}{C_{22}H_{23}NO_7} + H_2O = \underset{\text{Meconin.}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Hydrocotarnin.}}{C_{12}H_{15}NO_3}$$

Wir können demgemäss das Narcotin als aus einer Vereinigung von Hydrocotarnin und Meconin, unter Wasserabspaltung entstanden, auffassen. In ähnlicher Weise, wie das Atropin unter Wasseraufnahme in Tropin und Atropasäure zerlegt werden kann, sehen wir auch hier den Zerfall einer Base in eine Base und einen nicht basischen Körper, denn das Meconin besitzt keine alkalischen Eigenschaften. Von diesem Gesichtspunkte aus muss die Beziehung der Wirkung des Hydrocotarnins zu der des Narcotins ein besonderes Interesse beanspruchen. Leider stehen mir eigene Beobachtungen über die Wirkung des Hydrocotarnins nicht zu Gebote. Es liegen über dieselbe nur Versuche von F. A. Falck (14) vor, welchem Hesse eine Quantität des Alkaloids zu physiologischen Versuchen zur Disposition gestellt hatte. Es kann also in diesem Fall über die chemische Reinheit der benutzten Substanz kein Zweifel bestehen.

Falck führte die Versuche an Kaninchen und Fröschen aus. Für Kaninchen wurde als letale Dose 0,18—0,2 Grm. pro Kilo gefunden. Wird Kaninchen eine letale Dose Hydrocotarnin subcutan injicirt, so wird schon nach wenigen Minuten die Athmung sehr frequent. Bald beginnt das Thier zu zittern und werden die Pupillen weit. Nachdem das Zittern sich bis zu heftigem Zusammenfahren gesteigert hat, tritt wiederholt Kaukrampf auf. Ein Opisthotonus mit unterdrückter Respiration macht gemeiniglich dem Leben des Thieres ein Ende. Ausser dieser tetanischen führt Falck noch eine narkotische (soporöse) Form der Vergiftung auf, in welcher die Krämpfe in den Hintergrund treten und sich ein gewisser Grad von Sopor geltend macht. Bei Fröschen stellten sich nach subcutaner Injection von ca. 0,1 Grm. Hydrocotarnin schon in wenigen Minuten convulsive Bewegungen, Tetanus und schliesslich Lähmung ein. Es ist zu bedauern, dass alle von Falck mitgetheilten Vergiftungen mit so grossen Dosen ausgeführt sind. Es bleibt so die uns gerade interessirende Frage, ob dem tetanischen Stadium ein narkotisches vorausgehen kann, unentschieden.

Vergleichen wir die Wirkung des Hydrocotarnins mit der des Narcotins, so ist ersichtlich, dass der Charakter derselben eine ge-

1) Beckett, Wright. Journ. of the chem. Soc. of London. 28. p. 583.

wisse Aehnlichkeit darbietet. Auch das Hydrocotarnin ist ein auf das Centralnervensystem wirkendes Gift. Das Hydrocotarnin wirkt aber in stärkerem Maasse erregend. Im Narcotin sind die Eigenschaften des Hydrocotarnin, aber in abgeschwächtem Maasse vorhanden und hat also die Paarung des letzteren mit dem Meconin nur die Intensität, nicht die Art der Wirkung verändert. Doch müssen genau vergleichende Versuche lehren, ob diese Ansicht wirklich stichhaltig ist.

Codein.

Das Codein, das 1832 von Robiquet entdeckt worden war, wurde zuerst von Kunkel (15) an Thieren auf seine Wirkung geprüft. Er kam zu dem Schluss, dass das Codein eine stark reizende Wirkung habe, Convulsionen in den Gliedmassen und Muskeln des Halses verursacht, und wo es den Tod herbeiführt, dies in Folge seines Einflusses auf das Kleinhirn und verlängerte Mark geschieht. Es entzündet die Theile, welche es unmittelbar berührt und hemmt die Harnabsonderung. Gregory (16), der an sich und seinen Schülern die Codeinwirkung studirte, theilt in einem an Robiquet gerichteten Briefe mit, von 0,15 Grm. salpetersauren Codein habe keiner von ihnen eine Wirkung verspürt, bei einer Steigerung der Dosis bis auf 0,3 Grm. sei Beschleunigung des Pulses, Hitze in Kopf und Gesicht und eine allgemeine geistige Aufregung, wie nach dem Genuss alkoholischer Getränke, aufgetreten. Nach einigen Stunden habe sich Abspannung, Ekel, manchmal Erbrechen und erst darnach Schlaf eingestellt. Konnten nach diesen beiden Forschern dem Codein gar keine narkotischen Eigenschaften zuerkannt werden, so beginnt mit den Publicationen von Barbier und Magendie das Anpreisen des Codeins als Narcoticum. Barbier (17) sah bei Kranken nach Codein einen gesunden Schlaf folgen, welcher nie von Schwere des Kopfes, Betäubung und Blutcongestionen begleitet war. Die Patienten erwachten heiter und ohne üble Nachwirkungen zu verspüren. Nach Magendie (18) trat bereits nach 0,05 Grm. Codein sanfter und ruhiger Schlaf ein. Martin Solon (19) gibt sogar an, dass schon nach 0,01—0,02 Grm. Schlaf eintritt, Hustenreiz vermindert wird, ohne dass sich irgend welche schädliche Neben- oder Nachwirkungen geltend machen. Vorzüglich die emphatische Weise, in welcher Barbier das Codein als Narcoticum gerühmt hatte, veranlasste die französische Akademie in ihrer Sitzung vom 24. Februar 1834 auf Vorschlag von Bailly hin eine Commission zu ernennen, die eine eingehende Studie der physiologischen

und therapeutischen Wirkungen des Codeins vornehmen sollte. Aus unbekannten Gründen sind die Resultate der Untersuchungen dieser Commission nicht an die Oeffentlichkeit gelangt. Eine grössere Reihe von Versuchen an Hunden stellte Berthé (20) an. Für einen Hund mittlerer Grösse bezeichnet er 2 Grm. des reinen Alkaloids als letale Dosis, 1,5 Grm. riefen zwar starke Vergiftungserscheinungen hervor, hatten aber nicht den Tod zur Folge. Er bestreitet die Angabe Kunkel's, dass das Codein local irritirend wirke. Die innerliche Darreichung rief weder Erbrechen, noch Durchfall hervor. Schon wenige Minuten nach Application des Giftes trat Stupor auf, die Thiere legten sich hin und waren nicht im Stande, sich aufzurichten, da die gemachten Anstrengungen in Folge einer Lähmung des ganzen Hintertheils erfolglos blieben. Die Respirationsfrequenz war sehr vermindert, der Herzschlag stark abgeschwächt und es trat für mehrere Stunden Schlaf ein, dann plötzliches Aufschreien und heftige Convulsionen, hierauf Collapsus und Tod oder Erholung, je nach der Dosis. Er negirt den Einfluss des Codeins auf das Kleinhirn und verlängerte Mark, wie er von Kunkel behauptet worden war. — Robiquet (21) unternahm 2 Versuchsreihen an Menschen, die eine mit Dosen von 0,1—0,2 Grm. Codein, die andere mit 0,01—0,03 Grm. Bei der grösseren Dosis trat nie ein wirklich erquickender Schlaf ein, nach dem Erwachen war der Kopf schwer und benommen, und oft Brechreiz vorhanden. Die kleineren Dosen zeigten eine entschieden hypnotische Wirkung, der Schlaf war erquickend und beim Erwachen keine üblen Nachwirkungen zu verspüren. Schroff (8) kam bei Versuchen, welche seine Schüler an sich selbst anstellten, durchaus nicht zu so günstigem Urtheil. Weniger wie 0,1 Grm. brachten gar keine Wirkung hervor. Bei dieser Dosis trat Eingenommenheit des Kopfes, Druck in der Stirn- und Schläfengegend, Brechreiz, Unfähigkeit sich zu beschäftigen und etwas Schläfrigkeit auf. Mehrere Beobachter empfanden circa 4 Stunden nach Einnahme des Mittels ein Zittern des ganzen Körpers, welches 2—3 Stunden anhielt. Sehr günstig lautet bekanntlich das Urtheil, das Cl. Bernard (12) über die narkotische Wirkung des Codeins fällte. Er gibt ihm in vieler Beziehung vor dem Morphin den Vorzug, besonders, weil es dessen üble Nachwirkungen nicht habe. 0,05 Grm. salzsaures Codein genügen nach ihm, um einen mässig grossen Hund einzuschläfern. Der Codeinschlaf ist nie so tief wie der Morphinschlaf, schon leichte Geräusche genügen, um den Hund zu erwecken. Das Thier hat mehr das Aussehen „d'être calmé que d'être vraiment endormi". Wiederholt aber wurde auch Erhöhung der Reflexerreg-

barkeit wahrgenommen, da auf äussere Reize hin, Geräusche etc. Zittern und schreckhaftes Zusammenfahren der Thiere beobachtet wurde.

Obgleich in Frankreich die Lehre von der narkotischen Wirkung des Codeins von klinischen und physiologischen Autoritäten gut gestützt war und das Codein seinen Platz in der Pharmacopöe gefunden hatte, sind nun neuerdings zwei französische Arbeiten erschienen, welche die behauptete Wirkung völlig in Abrede stellen und in Uebereinstimmung mit den ersten Beobachtern, mit Kunkel und Gregory, und mit den Beobachtungen der deutschen Gelehrten ihm fast gar keine hypnotische Wirkung zuerkennen. Es sind dies die Arbeiten von Barnay (24) und von Bardet (25). Barnay kommt auf Grund von Thierversuchen zu der Ansicht, dass das Codein durch eine starke Tendenz zur Hervorbringung von Convulsionen in seiner Wirkungsweise charakterisirt sei, während sein hypnotischer Effect völlig unsicher sei. Er macht daher energisch darauf aufmerksam, mit der Ordination von Codein bei Kranken sehr vorsichtig zu sein. Bardet theilt eine Reihe sehr gut beobachteter Versuche, an sich und an Kranken angestellt, mit. 0,15 Grm. salzsaures Codein brachten gar keine Wirkung hervor. Steigerte er die Dosis auf 0,20—0,25 Grm., so trat allgemeine Muskelschwäche, Schwere des Kopfes, aber gar kein hypnotischer Effect ein. Er glaubt, dass frühere Autoren dieses Eigenommensein des Kopfes für Narkose gehalten haben. Der Kopfschmerz soll durch seine Stärke sogar den Schlaf verhindern können. Bei noch grösserer Dose (bis 0,4 Grm.) kann die Muskelschwäche so gross werden, dass das Gehen unmöglich wird. Ausserdem findet oft Hautjucken statt und sah er in zwei Fällen Erythema. Bei 0,2—0,4 Grm., Abends genommen, folgt ein unerquicklicher Schlaf, gefolgt von Kopfweh und häufig Nausea nach dem Erwachen.

Nach ihm ist das Codein von der Liste der Narcotica zu streichen. Wachs (22) und Falck (23), welche eine grosse Anzahl von Codeinvergiftungen an Hunden, Katzen, Kaninchen ausgeführt haben, kamen ebenfalls zu der Ansicht, dass hypnotische Wirkungen dem Codein gänzlich fehlen und betrachten es als nächstverwandt dem Pikrotoxin.

Das von mir benutzte, aus wasserfreiem Aether umkrystallisirte und aus grossen Krystallen bestehende Codein erwies sich als vollkommen rein.

a) 0,2948 Grm. desselben, bei 100° im Vacuum getrocknet, gaben 0,7829 Grm. CO_2 und 0,1965 Grm. H_2O.

Berechnet für $C_{18}H_{21}NO_3$	Gefunden
C 72,24 pCt.	72,35 pCt.
H 7,02 »	7,39 »
N 4,68 »	—
O 16,06 »	—

Es wurde eine Portion des Präparates zur weiteren Controle in das Platinchloridsalz übergeführt und der Platingehalt desselben bestimmt.

a) 0,4419 Grm. des bei 110° getrockneten Platinsalzes hinterliessen beim Glühen 0,0860 Grm. Pt.

b) 0,1241 Grm. hinterliessen 0,0242 Grm. Pt.

Berechnet für $(C_{18}H_{21}NO_3ClH)_2\,PtCl_4$	Gefunden
Pt = 19,38 pCt.	a) 19,46 pCt.
	b) 19,50 »

In einem anderen, nochmals aus Wasser umkrystallisirten, also krystallwasserhaltigen Theile wurde das Krystallwasser bestimmt. 0,5370 Grm. bei 100° im Vacuum getrocknet, verloren 0,0296 Grm. H_2O.

Berechnet für $C_{18}H_{21}NO_3 + H_2O$	Gefunden
H_2O = 5,67 pCt.	5,51 pCt.

Wirkung auf Frösche.

Injicirt man Fröschen ca. 5—8 Milligramm Codein subcutan, so macht sich unmittelbar nach der Injection eine lebhafte, aber nur kurz andauernde Unruhe bemerkbar. Nach 10—15 Minuten ist der Frosch leicht narkotisirt und tolerirt unnatürliche Lagen, wenn man ihn vorsichtig in dieselben bringt. Die Reflexe sind etwas herabgegangen und es bedarf stärkerer Reize, um das Thier zu einem Sprung zu bewegen. Dieser Zustand ist nur sehr kurz andauernd. Es tritt bald ersichtliche Erhöhung der Reflexerregbarkeit ein. Sie äussert sich meist zuerst dadurch, dass der durch einen Reiz veranlasste Sprung abnorm gross ausfällt. Das Thier wird durch die schon krampfhafte Reaction der hinteren Extremitäten gewissermaassen fortgeschleudert. Doch kommt es bei so kleiner Dosis nicht zu völliger Entwicklung des tetanischen Stadiums. Wählt man eine grössere Gabe, 0,02—0,03 Grm., so ist von einer Narkose gar nichts wahrzunehmen. Das Thier zeigt keine Abweichung von der Norm, macht ab und zu einen spontanen Sprung. Der Eintritt der Codeinvergiftung markirt sich häufig dadurch, dass die Sprünge anfangen abnorm gross auszufallen. Die Action der hinteren Extremitäten hat schon einen krampfhaften Charakter angenommen. Oft gelangt das Thier nach einem solchen Sprung nicht mehr in seine normale Stellung,

sondern fällt auf den Rücken oder die Seite. Kurz der gewöhnliche Willensimpuls löst von dem Thiere nicht beabsichtigte Muskelleistungen aus. Mitunter bleibt die krampfhafte Contraction, welche Ursache des abnormen Sprunges war, noch nach demselben bestehen und fällt das Thier hin, während die Hinterbeine bogenförmig krampfhaft gespannt sind. Dem Krampf in den Beinen folgen Zuckungen der Bauch- und Beinmuskeln. Die Art der Krämpfe erinnert zu dieser Zeit am meisten an die durch Pikrotoxin hervorgerufenen. Bald jedoch tritt Tetanus ein, anfangs nur auf Reizung hin, später auch spontan. Je nach der Grösse der Dose geht das tetanische Stadium langsamer oder schneller in das der Lähmung über. Der Frosch liegt reactionslos da, während spontane leichte Zuckungen der hinteren Extremitäten fortbestehen. Die Muskelerregbarkeit ist noch fast normal, wenn die der Nerven bereits längst erloschen ist. Nach 0,02—0,03 Grm. Codein tritt der Lähmungszustand etwa in 20—40 Minuten ein.

Ebenso wie das Narcotin wirkt auch das Codein auf das Froschherz, die Pulszahl desselben herabsetzend, ein, nur habe ich nach letzterem nicht die eigenthümlichen Unregelmässigkeiten, wie sie beim Narcotin so häufig sind, wahrgenommen.

Versuch 4. Temporaria.

	Pulse in 1 Minute.
12 h 3 m	39
11 m	39
17 m	39
20 m	0,025 Grm. Codein.
27 m	39
34 m	28
42 m	32
47 m	30
52 m	28
56 m	26
1 h 1 m	24
15 m	22
27 m	20

Vorherige Atropininjection hat auf die Erscheinung keinen Einfluss.

Versuch 5. Esculenta. — 0,001 Grm. Atropin.

	Pulse in 1 Minute.
11 h 54 m	33
12 h 0 m	34
2 m	0,03 Codein.
11 m	24
19 m	18

Pulse in 1 Minute.	
12 h 27 m	16
35 m	12
40 m	10
43 m	8

Vermuthlich handelt es sich hier, ebenso wie beim Narcotin, um Lähmung der motorischen Herzganglien.

Die Wirkung des Codeins beim Frosch hat, wie aus Obigem ersichtlich, mit der des Narcotins viel Gemeinsames. Es lässt sich auch bei der Codeinwirkung ein narkotisches und ein tetanisches Stadium unterscheiden, nur ist ersteres noch weniger ausgebildet, wie das beim Narcotin der Fall war, erscheint nur bei Anwendung sehr kleiner Dosen, während es bei grossen gar nicht zur Entwicklung kommt. Es wirkt das Codein noch weniger gehirnlähmend wie das Narcotin und stärker, in viel kleinerer Menge schon erregend auf das Rückenmark. Falck vergleicht die Wirkung des Codeins mit der des Pikrotoxins, offenbar mit Unrecht. Der Charakter wird dem tetanischen Stadium durch die Erhöhung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks aufgeprägt, denn die Trennung des Gehirns von demselben ändert nichts an den tetanischen Anfällen und kann es sich folglich nicht, wie beim Pikrotoxin, um Erregung des Krampfcentrums handeln.

Wirkung des Codeins auf Säugethiere.

Mittelgrossen Kaninchen kann man bis zu 0,01 Grm. salzsaures Codein geben, ohne dass sich abnorme Erscheinungen geltend machen. Bei etwa 0,015—0,020 Grm., die zweckmässig allmählich subcutan injicirt werden, macht sich ein geringer, aber noch sehr deutlich ausgesprochener Grad von Narkose bemerkbar. Die Zahl der Athemzüge sinkt. Man kann die Beine des Thieres abziehen, ohne dass Zurückziehen erfolgt, ja häufig fallen ihm die Augen zu. Aus diesem Zustand geringer Narkose ist das Thier durch Geräusche, durch Berühren leicht erweckbar, verfällt aber bald wieder in die frühere Somnolenz. Nach 2—3 Stunden ist die Wirkung vorübergegangen. Injicirt man, während das Thier sich in der Codeinnarkose befindet, in der Absicht, letztere zu verstärken, noch mehr Codein, so tritt das Umgekehrte ein; es beginnt eine Zunahme der Reflexerregbarkeit, leichtes Zittern und Zusammenfahren. Gibt man von vornherein ca. 0,03—0,04 Grm., so pflegt das narkotische Stadium nicht zu deutlicher Entwicklung zu kommen. Schon ca. 15 Minuten nach der Application des Giftes tritt Erhöhung der Reflex-

erregbarkeit ein. Die Pupillen werden weit, es tritt leichtes Zittern und Zusammenschrecken des Thieres auf. Es hat im Beginn des Erregungsstadiums häufig den Anschein, als wenn Narkose und gesteigerte Reflexerregbarkeit nebeneinander bestehen und gewissermaassen miteinander kämpfen. Das Thier liegt mit geschlossenen Augen auf dem Bauche, schrickt plötzlich auf, um dann wieder in die Somnolenz zu verfallen. Die Athmung ist frequenter geworden. Angetrieben läuft das Thier mit Drahtbeinen. Bald treten Lähmungen in den Extremitäten, Unfähigkeit sich zu erheben, starke Oberlippenzuckungen und Kaubewegungen auf. Tritt Erholung ein, so schwinden allmählich diese Symptome, die erhöhte Reflexerregbarkeit aber hält ziemlich lange an und kehrt die erweiterte Pupille erst nach dem Aufhören der übrigen toxischen Erscheinungen zur Norm zurück.

Bei noch grösserer bis letaler Dose (0,1 Grm. pro Kilo Thier) steigern sich die eben erwähnten Erregungserscheinungen. Es treten krampfhafte Schwimmbewegungen und schliesslich tetanische Anfälle mit unterdrückter Respiration auf und verendet das Thier in einem derselben. Die Starre der Muskel bildet sich sehr rasch aus, oft schon 5—7 Minuten nach dem Tode.

Was den Einfluss des Codeins auf das Herz und den Blutdruck anbetrifft, so kann folgender Versuch als Beispiel denselben illustriren.

Versuch 6. Kaninchen von 1600 Grm. Körpergewicht.

Zeit.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 20 Sec.	Athemzüge in 20 Sec.	Bemerkungen.
11 h 15 m	112	76	18	
23 m	112—120	77	16	
28 m	112—122	76	16	
29 m	—	—	—	Injection von 0,017 Grm. Codein in die Jugularis.
34 m	110—118	76	10	
37 m	—	—	—	Die Reflexerregbarkeit hat bereits zugenommen. Das Thier fährt spontan und auf Erschütterung hin zusammen.
38 m	110—116	76	11	
44 m	112—118	84	14	
45 m	—	—	—	0,0085 Grm. Codein.
50 m	—	—	—	Die Reflexerregbarkeit noch stärker erhöht. Pupillen weit. Häufiges, krampfhaftes Zusammenfahren des Thieres.
51 m	116—120	86	15	
53 m	—	—	—	Es treten bald länger andauernde Streckbewegungen, bald eine schnelle Folge kurzdauernder Erschütterungen des Thieres ein. Dazwischen Pausen von ca. ½ Min.
54 m	116—122	82	19	
55 m	—	—	—	0,0085 Grm. Codein.
58 m	—	—	—	In einer Minute 10maliges krampfhaftes Zusammenfahren des Thieres.
12 h 1 m	118—123	92	—	
3 m	112—120	74	—	

Zeit.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 20 Sec.	Athemzüge in 20 Sec.	Bemerkungen.
12 h 4 m	—	—	—	0,0085 Grm. Codein.
7 m	118—124	65	—	
11 m	120—124	76	—	
14 m	120—130	80	—	
15 m	—	—	—	0,0085 Grm. Codein.
16 m	—	—	—	Eine Reihe starker Tetani. Versuch beendet.

Auf den Blutdruck hat das Codein keinen Einfluss, auf die Pulszahl nur einen äusserst geringen, kaum in Betracht kommenden. Die Respiration wird, wie schon oben bemerkt, im Anfang der Vergiftung verlangsamt, um dann auf die Norm zurückzukehren und dieselbe zu überschreiten.

An Hunden lässt sich die narkotische Wirkung des Codeins viel besser demonstriren, wie an Kaninchen. Man muss zu diesem Behufe nur mit kleinen Dosen operiren und dieselben successive wiederholen. Es lässt sich eben nicht die Dosis Codeins angeben, welche bei einem Hund von gegebenem Körpergewicht die Erscheinungen am besten zum Ausdruck bringt. Die Toleranz der Hunde gegen Codein scheint ziemlich beträchtlichen Schwankungen unterworfen zu sein, die von Raçe, Individualität u. s. w. abhängig sind. Für einen Hund von 6—10 Kilo sind etwa 0,07 — 0,15 Grm. erforderlich, um die betreffenden Symptome hervorzurufen. Ich gab z. B. einem Hunde von 7 Kilo Körpergewicht im Laufe einer halben Stunde 0,05 Grm. Codein. Es trat hierauf nur ein gewisser Grad von Benommenheit, keine eigentliche Somnolenz auf. Nachdem ihm in der nächsten halben Stunde noch weitere 0,034 Grm. injicirt waren, war entschieden Schläfrigkeit vorhanden. Das Thier lag auf dem Bauche mit erhobenem Kopf, aber es fielen ihm die Augen fortwährend zu und liess es sich nur schwer zum Aufstehen bewegen. Nach weiterer Application von 0,03 Grm. nahm die Narkose zu. Der Kopf sinkt auf die Pfoten herab und die Augen sind geschlossen. Doch verharrt der Hund nur kurze Zeit in derselben Stellung. Auch ohne dass äussere Reize auf ihn einwirkten, verändert er häufig seine Lage, öffnet ab und zu die Augen, um dann in die Somnolenz zurück zu verfallen. Stärkere Geräusche und Reize ermuntern ihn leicht für eine Weile. Weiter lässt sich die Narkose nicht treiben, denn gibt man noch mehr Codein, so treten bereits Erregungserscheinungen auf. Auf weitere Application von 0,06 Grm. zuckten ab und zu die Extremitäten und die Reflexerregbarkeit war erhöht. Es hatte also

bereits das zweite Stadium der Codeinwirkung begonnen. Die narkotische Wirkung des Codeins ist von den meisten Beobachtern durch Anwendung zu grosser Dosen übersehen worden. — Das tetanische Stadium, über welches Falck, Wachs und Barnay eingehende und zutreffende Schilderungen gegeben haben, stimmt mit Ausnahme unwesentlicher Modificationen völlig mit dem am Kaninchen zur Erscheinung kommenden überein.

Zwei Symptome der Codeinwirkung, welche ich oben nicht genannt habe, die aber dennoch für das Vergiftungsbild charakteristisch sind, verdienen besonderer Erwähnung. Es ist dies das Verhalten des Darmkanals und der Pupille.

Im hiesigen Institut ist häufig bei Vergiftung von Hunden durch tödtliche Gaben Morphin die Beobachtung gemacht worden, dass im tetanischen Stadium blutige Durchfälle auftraten. Eine Erklärung dieser Erscheinung lässt sich fürs Erste nicht geben. So viel aber steht fest, dass das Morphin, welches in kleinen Dosen, in denen es nur narkotisch wirkt, die Darmperistaltik herabsetzt, in grossen, das tetanische Stadium bereits hervorrufenden Gaben einen entgegengesetzten Einfluss auf den Darm ausübt. Auch andere Beobachter haben dies wahrgenommen, so gibt z. B. Nasse[1]) an, Erregung der Darmperistaltik nach grösseren Dosen gesehen zu haben. Es ist in dieser Hinsicht das Verhalten des Darmes bei Codeinwirkung von Interesse, da letztere durch das so schnell und energisch auftretende tetanische Stadium gekennzeichnet ist. Falck (23) beobachtete in den 11 Versuchen, welche er an erwachsenen Hunden anstellte, jedesmal Kothentleerung, die bald nach der subcutanen Application des Codeins auftrat und sich meist mehrmals wiederholte. Bei zwei an ganz jungen Hunden ausgeführten Versuchen trat in dem einen Fall Durchfall ein, in dem anderen fehlte er. Bei einer erwachsenen Katze traten wiederholte Durchfälle auf, bei einer jungen fehlten sie. Ich kann die Richtigkeit dieser Beobachtungen auf Grund meiner Versuche bestätigen. Bei Hunden sah ich die Erscheinung bei hinreichender Codeingabe niemals ausbleiben. Bei Kaninchen findet die Wirkung auf den Darm zwar auch, aber nicht so rasch statt. Sie äussert sich darin, dass Thiere, welche mehr wie 0,03 Grm. subcutan erhalten haben, meist mehrere Tage an Durchfällen leiden. Die Versuche am Menschen haben zwar keine Durchfälle beobachten lassen, da sie selbstredend nicht mit krampferregenden Dosen angestellt sind, es ist aber stets bemerkt, dass Verstopfungen, wie sie nach Morphin

---

1) Physiologie der Darmbewegung. Leipzig 1866.

folgen, nicht zur Beobachtung kamen. — Ueber das andere Symptom, das Verhalten der Pupille, lässt sich für Hunde Folgendes sagen. Wenn die Codeinvergiftung mit allmählich gesteigerter Dosis vorgenommen wird, so ist die Pupille im narkotischen und im ersten Theil des tetanischen Stadiums eng, um dann bei anhaltenden Krämpfen sich stark zu erweitern. Die früheren Beobachter, die bald enge, bald weite Pupillen notirten, haben meist auf die Dosis und den Grad der hervorgerufenen Vergiftung nicht geachtet. Gibt man eine kleine, nur Narkose hervorrufende Dosis, so beobachtet man eben nur mittelweite oder enge Pupillen. Wählt man die Gabe so gross, dass das tetanische Stadium rasch und heftig sich entwickelt, so tritt sofort Pupillendilatation ein. Bei Kaninchen bemerkt man in der Regel nur die Dilatation. So sagt Barnay (24): „Il importe aussi d'ajouter comme phénomène se rattachant à l'action de la codéine une tendance à dilatation pupillaire, au lieu de l'atrésie, qui caracterise en géneral les effets des alcaloides, soporifiques proprement dits de l'opium. L'atrésie ne se montre qu' au début et trés passagèrement; la dilatation pupillaire apparaît et persiste dès que l'on entre dans la periode, que l'on peut appeler convulsive. Rappelons, que la dilatation pupillaire est habituellement la caracteristique des toxiques convulsivants, à ce point de vue la codéine ne fait pas exception à la règle.“ Local hat das Codein ebenso wenig einen Einfluss auf die Pupillenweite, wie das Morphin. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass das Verhalten der Pupillen bei Codeinvergiftung eine ganz secundäre Erscheinung ist, welche durch die im Centralorgan eintretende Veränderung hervorgebracht ist. Es ist also das Codein, ebenso wie die anderen Opiumalkaloide, von den direct auf die Pupille wirkenden Mitteln, wie Atropin, Muscarin und Physostigmin u. s. w. gänzlich zu trennen.

Witkowski[1]) hat in Bezug auf das Verhalten der Pupillen bei der Morphinvergiftung die vorhandenen Angaben zusammengestellt. Er kommt auf Grund der sich ganz widersprechenden Beobachtungen zu dem Schluss, dass beim Menschen die Pupillenverengerung nach Morphin keineswegs eine constante Erscheinung ist. Ich möchte nun glauben, dass ein Theil der Widersprüche sich erklären würde, wenn man das Stadium der Vergiftung genauer beachtet hätte, in welchem das bezügliche Phänomen wahrgenommen worden. Es liegt in der Natur der Sache, dass, wenn in verschiedenen Vergiftungsstadien eine Verschiedenheit des Verhaltens der Pupillen stattfindet, auch die Berichte widersprechend lauten müssen.

1) a. a. O.

Es wird sich vielleicht zeigen lassen, dass Morphin und Codein darin, wenigstens beim Hunde und Menschen, einsinnig wirken, dass während des narkotischen Stadiums die Pupille verengt, während des tetanischen erweitert ist. Beim Morphin scheint allerdings die Myosis sich weiter in das tetanische Stadium hinein zu erhalten, als dies beim Codein der Fall ist, um dann erst in Mydriasis überzugehen. Jedenfalls ist es aus naheliegenden Gründen unzulässig, wie dies von vielen Autoren bei historischer Darstellung der Angaben über das Verhalten der Pupillen nach Morphinvergiftung geschehen, diese mit der Opiumvergiftung zu identificiren.

Wenden wir uns schliesslich zur Untersuchung des Einflusses, welchen Codein auf die Reflexe des Rückenmarks an Fröschen hat, um denselben mit dem vom Morphin bewirkten zu vergleichen. Meihuizen[1]) hat an Fröschen, denen das Rückenmark vom Gehirn durch einen Schnitt getrennt war, das Verhalten derselben gegen chemische Reize (1/5 proc. Schwefelsäure) in den verschiedenen Stadien der Morphinvergiftung geprüft. Nach Injection von 0,003—0,008 Grm. Morphinacetat folgt während der ersten Stunden eine Herabsetzung der Erregbarkeit, die so weit gehen kann, dass der Frosch auf den Reiz der verdünnten Schwefelsäure hin erst nach 50 Metronomschlägen reagirt, während vorher der Reflex nach 8—10 Schlägen stattfand. Doch kommt es nicht zu gänzlichem Verlust der Erregbarkeit. Dieses circa 3 Stunden, auch länger anhaltende Depressionsstadium geht allmählich vorüber und es tritt erhöhte Erregbarkeit auf, welche 12—24 Stunden nach der Injection am deutlichsten ausgesprochen ist. Dann zieht der Frosch den eingetauchten Fuss unmittelbar oder schon nach 1—2 Schlägen aus der Säure heraus. Diese Erregbarkeitssteigerung bezieht sich ausschliesslich auf chemische Reize, für mechanische scheinen die Frösche nicht mehr wie gewöhnlich erregbar zu sein. Während der Frosch noch mehr als normal erregbar für chemische Reize ist, beginnen Krampfanfälle aufzutreten. Bald nach dem Erscheinen derselben fängt die Reflexerregbarkeit an stark abzunehmen, wobei es sehr deutlich ist, dass die Erregbarkeit für mechanische Reize viel schneller sinkt, als die für chemische.

Ich habe die Versuche mit Codein in ganz ähnlicher Weise, wie Meihuizen, angestellt und ebenfalls 1/5 proc. Schwefelsäure als chemischen Reiz benutzt, in welche eine Hinterextremität des Thie-

---

1) Pflüger's Archiv. Bd. VII. S. 201.

res in bekannter Weise getaucht wurde. Die Zeit wurde mit einem Chronoskop, das noch 1/5 Secunde angab, bestimmt. Ich benutzte die Thiere nie früher als drei Stunden, oft auch erst am anderen Tage, nach Ausführung der Operation.

Injicirt man einem Frosch, dem das Rückenmark vom Gehirn getrennt ist, nachdem sich seine Reflexe während einer Stunde in je nach 15 Minuten vorgenommener Prüfung constant erwiesen haben, 0,003—0,005 Grm. Codein, so stellt sich nach ca. 1/2—1 Stunde ein geringes Herabgehen der Erregbarkeit für chemische Reize ein, welches aber bald schwindet, um die vor der Vergiftung beobachtete Reflexzeit wieder eintreten zu lassen. Bald beginnt eine Steigerung der Reflexerregbarkeit auf mechanische Reize hin sich zu entwickeln, die bis zu tetanischen Reflexkrämpfen sich steigern kann, ohne dass der Frosch auf den Säurereiz anders als mit einfacher Reflexzuckung, die nach derselben Zeit wie früher erfolgt, antwortet. Erst wenn das tetanische Stadium während einiger Zeit in voller Entwicklung bestanden hat, beginnt eine Zunahme der Reflexzeit auf chemische Reize hin. — Wir sehen hier ein Verhalten, das mit dem des Morphins wenig Gemeinsames hat, dafür aber ausserordentlich an das des Strychnins erinnert, wie es Meihuizen für Rückenmarksfrösche constatirt hat. Auch nach Strychnin reagirt der Frosch, der so weit vergiftet ist, dass er bei Berührung Tetanus bekommt, auf chemischen Reiz genau wie vor der Vergiftung und findet auch hier bereits eine Abstumpfung gegen chemische Reize statt, während die Erregbarkeit für mechanische noch abnorm erhöht ist. — Es ist eine für die Physiologie des Rückenmarks sehr wichtige Thatsache, welche mit Unrecht von Freusberg[1]) in Zweifel gezogen ist, dass die Erregbarkeit des Rückenmarks für mechanische und für chemische Reize zwei von einander unabhängige Erscheinungen sind. Es kann wie beim Morphin die Erregbarkeit für den Reiz der Säure bedeutend steigen, ohne dass die Erregbarkeit gegen mechanische Reize sich wahrnehmbar ändert, es kann wie beim Codein die Erregbarkeit für chemische Reize normal bleiben, während auf tactile bereits tetanische Zuckung erfolgt, es kann endlich die Erregbarkeit für chemische Reize sinken, während die für mechanische Reize noch weit über die Norm gesteigert bleibt. Die Differenz des verschiedenen Verhaltens der durch mechanische und durch chemische Reize hervorgerufenen Reflexe muss jedenfalls in dem Rückenmark ihren Grund haben. Sie kann nicht auf verschiedene Beeinflussung der den Reiz

1) Dieses Archiv. Bd. III. S. 204.

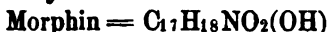
empfangenden, peripheren Endapparate bezogen werden, denn wenn die betreffende Extremität durch Ligatur der Gefässe aus dem Kreislauf ausgeschlossen ist, lassen sich ebenso an ihr die bezüglichen Erscheinungen wahrnehmen.

So wichtig diese Thatsachen für die Theorie der Reflexbildung im Rückenmark sind, ist hier doch nicht der Ort, sie in diesem Sinne zu verfolgen; uns genügt constatirt zu haben, dass im Verhalten der durch das Rückenmark vermittelten Reflexe das Codein dem Morphin fern steht und die im Initialstadium der Morphinvergiftung mit der Narkose gleichzeitig auftretende Depression dieser Reflexe bei der Codeinvergiftung fast völlig fehlt.

Ich fasse die Ergebnisse der Untersuchung der Codeinwirkung nicht wie beim Narcotin in Schlusssätzen zusammen. Es müsste vieles dort bereits Gesagte wiederholt werden und der Leser wird leicht das Uebereinstimmende und Abweichende bemerkt haben. Am Schluss meiner Arbeit werde ich im Zusammenhang die Wirkung aller Opiumalkaloide recapituliren. Nur einen Punkt möchte ich hier berühren — die narkotische Wirkung des Codeins. Es scheint mir sowohl durch die von mir und anderen Forschern an Thieren angestellten Versuche, als auch nach den zuverlässigsten, an gesunden und kranken Menschen vorliegenden Beobachtungen ausser allem Zweifel zu stehen, dass die durch das Codein hervorgerufene Narkose eine äusserst geringfügige, oft mit sehr unliebsamen Nebenwirkungen verbundene ist. Die gemeiniglich von Aerzten gehegte Vorstellung, als stände es als Narcoticum dem Morphin nicht sehr fern, ist eine den Thatsachen nicht entsprechende. Am häufigsten wird Codein ordinirt, um bei Patienten, welche bisher Morphin erhalten haben, eine Abwechselung zur Verhütung der durch das Morphin bedingten Störungen eintreten zu lassen. Es wäre in solchen Fällen entschieden zweckmässiger, wenn es sich um Hervorrufung hypnotischen Effectes handelt, ein Mittel aus der Chloralgruppe zu wählen. Wenn das Codein seinen Platz in der Pharmakopöe seiner narkotischen Eigenschaften wegen einnimmt, verdient es denselben sicherlich nicht. Ob es sonst noch in der Heilkunde verwerthbare Eigenschaften besitzt, darüber will ich das Urtheil Anderen überlassen.

Sind aus Obigem die physiologischen Beziehungen des Codeins zum Morphin ersichtlich geworden, so erübrigt noch, auch die chemischen zu erwähnen, welche durch neuere Untersuchungen klar ge-

legt sind. Grimaux[1]) ist auf Grund umfassender Studien zu der Ansicht gelangt, dass das Morphin ein phenolartiger Körper und das Codein sein Methyläther ist.


Morphin = $C_{17}H_{18}NO_2(OH)$


Codein = $C_{17}H_{18}NO_2(OCH_3)$.

Die Richtigkeit dieser Anschauung hat er bewiesen, indem er aus Morphinnatrium und Jodmethyl im Stande war, das Codein synthetisch aus dem Morphin darzustellen und dessen völlige Identität mit dem aus Opium gewonnenen darzuthun. Ebenso wie das H-Atom der Hydroxylgruppe des Morphin im Codein durch Methyl ersetzt ist, können auch andere Alkoholradicale zu dieser Substitution dienen. Es lässt sich auf diesem Wege eine ganze Reihe von Alkaloiden aus dem Morphin darstellen, welche als Aether desselben zu betrachten sind und für welche Grimaux den Namen Codeine vorschlägt. Durch Einführung von Aethyl in das Morphin erhielt Grimaux einen Körper, den er


Codäthylin [$C_{17}H_{18}NO_2(OC_2H_5)$]

nennt. Ueber die physiologische Wirkung letzteren Alkaloids liegt leider nur eine kurze Notiz von Bochefontaine[2]) vor. Nach ihm sind die Wirkungen desselben denen des Strychnins sehr ähnlich. 0,007—0,012 Grm. tödten einen Frosch unter Tetanus. Wird bedeutend mehr injicirt, so kann der Tod auch ohne Krämpfe, wohl durch Paralyse erfolgen. Meerschweinchen starben nach 0,05, Kaninchen nach 0,11 Grm. — So dürftig letztere Angaben sind, beanspruchen sie doch Interesse. Wie wir gesehen haben, bewirkt die Einführung des Methyls in das Morphin, die Bildung des Codeins aus demselben, eine bedeutende Abschwächung seiner narkotischen Wirkung, während die krampferregende, bei Fröschen ausserdem noch die lähmende in den Vordergrund tritt. Die Einführung des Aethyls in das Morphin scheint in demselben Sinne zu wirken — noch stärkeres Hervortreten der krampferregenden und lähmenden Wirkung. Dies berechtigt wohl hier ein allgemeines Gesetz zu vermuthen, das folgendermaassen lauten würde: Wird im Morphin ein H-Atom durch die Alkoholradicale C_nH_{2n+1} vertreten, so nehmen in der dadurch entstehenden Reihe von Codeinen der allgemeinen Formel


$C_{17}H_{18}NO_2(OC_nH_{2n+1})$

in dem Maasse als n steigt, die krampferregenden und lähmenden Wirkungen der durch diese Substitution gebildeten Alkaloide zu. Die

---

1) Compt. rend. Bd. 92. p. 1140 u. 1228. Bd. 93. p. 67, 217 u. 591.

2) Journ. de l'anat. et physiol. V. 4. p. 329.

Einführung der Radicale C_nH_{2n} und C_nH_{2n-1} wird wohl in derselben Richtung die Wirkung des Morphins verändern. Eine Stütze letzterer Vermuthung ist darin zu sehen, dass Grimaux neuerdings das Thebain für den Vinyläther des Morphins hält und ihm die Formel $C_{17}H_{18}NO_2(OC_2H_3)$ gibt. Es wäre hiernach das Thebain ein Glied der Codeinreihe



$$C_{17}H_{18}NO_2(OC_nH_{2n-1})$$

und zwar das, für welches $n = 2$ ist. Es hat also, da das Thebain in seiner Wirkung dem Strychnin näher steht wie das Codein, hier wiederum die Einführung eines höher constituirten Alkoholradicals die Bildung eines stärker krampferregenden Giftes zur Folge gehabt. Eine Bedeutung für die Therapie wird die Entdeckung der Codeine wohl schwerlich haben.

Papaverin.

Das Papaverin wurde 1848 von Merck im Opium entdeckt. Reil (26) sagt von ihm, es habe auf den thierischen Organismus keine besondere Wirkung. Cl. Bernard (12) setzt in der Reihe, in welcher er die Alkaloide des Opiums nach ihrer Krämpfe erzeugenden Wirkung ordnet, das Thebain voran, dann folgen Codein und Papaverin. Einen narkotischen Effect spricht er letzterem ganz ab. Schroff (8) hält auf Grund von Selbstversuchen, in denen er 0,01—0,02 Grm. Papaverin einnahm, dasselbe für ganz unwirksam. Hofmann (27) sah an sich nach 0,3 Grm. Papaverin ausser etwas Magenkatarrh und Kopfschmerz gar keine Symptome. In später von ihm angestellten Versuchen an Kranken erwies es sich ebenfalls bei Gaben bis zu 0,35 Grm. wirkungslos.

Leidesdorff (28) hingegen sah nach Papaverin bei Geisteskranken hypnotische Wirkungen, die sich immer erst 5—7 Stunden nach Eingabe des Mittels geltend machten, weshalb er es bereits zur Mittagszeit einnehmen liess. Er benutzte salzsaures Papaverin, 0,42 Grm. in 60 Tr. Wasser gelöst, wovon 5—12 Tr. innerlich und subcutan zur Anwendung kamen. Er nimmt eine Wirkungsdauer des Alkaloids von 24—48 Stunden an und schätzt besonders die durch dasselbe hervorgerufene, bei tobsüchtigen Kranken erwünschte Muskelrelaxation. Es fand stets ein Sinken des Pulses statt (z. B. von 100 auf 75), unangenehme Nebenwirkungen, auch Verstopfung wurde nicht bemerkt. Seinen lebhaftesten Lobredner hat das Papaverin in Baxt (10) gefunden. Nach ihm ist dasselbe ein vorzügliches schlafmachendes und beruhigendes Mittel. Entgegen Albers, der an Fröschen nach 0,06 Grm. Papaverin nur gesteigerte Reflexerregbarkeit und

manches Mal Krämpfe wahrnahm, sah er schon nach 1—2 Mgrm. einen ausgesprochenen kataleptischen Zustand auftreten. Krämpfe und Convulsionen sah er nie bei Papaverinvergiftung an Fröschen, weder spontan, noch auf starke Reize hin. Er benutzte sogar mit Erfolg das Papaverin, um Strychnin- und Thebainkrämpfen entgegenzuwirken. Kaninchen und Meerschweinchen, welche 2—5 Ctgrm. subcutan erhalten hatten, blieben stundenlang narkotisirt und reagirten auf Reize je nach der Dosis wenig oder gar nicht. Bei Hunden brauchte er je nach der Grösse des Thieres 4—10 Ctgrm. zur vollständigen Narkose, die so tief war, dass in derselben die schwersten physiologischen Operationen ausführbar waren. Nur bei Katzen gelang es ihm nicht, eine narkotische Wirkung zu erzielen. Auch bei therapeutischer Verwendung will er „glänzende" Erfolge gesehen haben. — Kelp (29) fand das Papaverin bei Tobsüchtigen und Melancholikern ganz wirkungslos, selbst bei Gaben bis zu 0,36 Grm. Starcke und Bresslauer (30) hingegen bestätigten die von Leidesdorff gemachten Angaben.

Sichting (31), welcher Selbstversuche mit Papaverin angestellt hat, sah erst nach 0,18 Grm. auffallendere Erscheinungen. Eine halbe Stunde nach Einnahme des Mittels trat Mattigkeit und Muskelschwäche auf. Die narkotische Wirkung begann zwei Stunden später und führte zu Schlaf. Auch Tags darauf dauerte die Schlafsucht und Muskelermattung fort. In den Versuchen an Kranken, in denen er bis zu 0,5 Grm. pro dosi gab, sah er nie volle Narkose eintreten. Nur ein gewisses Gefühl von Betäubung, Schläfrigkeit und Ermattung kam zur Beobachtung. Ferner betont er, dass es zur Bekämpfung von Schmerzen ganz unbrauchbar sei. Er spricht ihm jeden therapeutischen Werth ab.

Zu meinen Versuchen habe ich salzsaures Papaverin verwandt. Es löste sich in concentrirter Schwefelsäure mit einer Spur violetter Färbung. Merck[1]) hatte dem Papaverin die Formel $C_{20}H_{21}NO_4$ gegeben, die von Andersen[2]) bestätigt worden war. Hesse[3]) wies jedoch die Unrichtigkeit derselben nach und bestimmte sie zu $C_{21}H_{21}NO_4$. Die später von Beckett und Wright[4]) ausgeführten Analysen führten ebenfalls zu dieser Formel. Hesse machte ferner darauf aufmerksam, dass die früher für Papaverin charakteristisch gehaltene intensiv blaue Färbung beim Lösen in concentrirter Schwefelsäure nur unreinen Präparaten zukommt. Reines Papaverin löst sich farb-

1) Liebig's Annal. Bd. 73. S. 50. 2) Liebig's Annal. Bd. 94. S. 235.
3) Liebig's Annal. Bd. 153. S. 75. 4) Chem. Soc. J. 1876. I. p. 652.

los in concentrirter Schwefelsäure, wenn dabei Erwärmung eintritt, mit leicht violetter Färbung. Die Reindarstellung von Papaverin wird am zweckmässigsten durch Oxalsäure bewirkt, mit welcher es ein schwerlösliches Salz bildet.

Von dem von mir benutzten salzsauren Papaverin gaben 0,3062 Grm. 0,7280 Grm. CO_2 und 0,1653 Grm. H_2O.

Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4ClH$	Gefunden
C = 65,03 pCt.	C = 64,86 pCt.
H = 5,68 „	H = 6,05 „
N = 3,62 „	N —
O = 16,51 „	O —
Cl = 9,16 „	Cl —

Es wird das salzsaure Salz in die Platinchloridverbindung übergeführt und nach Entfernung des überschüssigen Platinchlorids im bei 110° getrockneten Salz die Platinbestimmung ausgeführt.

a) 0,1963 Grm. Papaverinplatinchlorid gaben 0,0348 Grm. Pt
b) 0,3202 Grm. „ „ „ 0,0572 Grm. Pt.

Berechnet für $(C_{21}H_{21}NO_4ClH)_2PtCl_4$	Gefunden
Pt = 17,71 pCt.	a) = 17,73 pCt.
	b) = 17,86 „

Wirkung auf Frösche.

5 Mgrm. Papaverin sind mindestens erforderlich, um deutliche Wirkung zu erzielen. Es tritt nach dieser Dosis in der nächsten Stunde Narkose ein, die aber nie tief ist. Das Thier macht spontan keine Sprünge mehr und erträgt die Rückenlage, wenn man es behutsam in dieselbe bringt. Es verlässt sie aber sofort, sobald es durch Reize geweckt wird und ihm seine unnatürliche Lage zum Bewusstsein kommt. Nach dem Erwachen verhält es sich eine Weile normal, um dann wieder in den früheren Zustand zu verfallen. Die Reflexe bleiben unverändert. Durch Vergrösserung der Dosis ist man nicht im Stande, die Narkose zu vertiefen, sie wird im Gegentheile abgeschwächt, da dadurch die Reflexerregbarkeit bereits steigt. Will man das Stadium erhöhter Erregbarkeit zu möglichst prägnanter Erscheinung bringen, so gibt man wiederholt kleine Dosen (3—5 Mgrm.). Dann sieht man in einigen Stunden die Reflexerregbarkeit bis zu Reflextetanus sich steigern. Spontanen, d. h. ohne Ausübung von Reizen erfolgenden Tetanus nimmt man nur selten wahr. Das tetanische Stadium hält verschieden lang an, um in das vollständiger Lähmung überzugehen. Wenn man von vornherein grössere Dosen (0,03—0,05 Grm.) gibt, so fällt das tetanische Stadium häufig ganz

fort und macht sich nur durch einige innormal starke Reflexzuckungen bemerklich. Es geht das narkotische fast unmittelbar in das Lähmungsstadium über. Oeffnet man einem in beginnender Lähmung befindlichen Thier die Brusthöhle, so findet man das Herz sehr langsam und blutleer pulsirend. — Die Schilderung, welche Baxt von der Wirkung des Papaverin auf Frösche gegeben hat, ist nicht zutreffend. Er will nie Tetanus, auch nicht auf starke Reizung hin beobachtet haben. Da er mit kleinen Dosen operirt hat, so ist dies wohl einer nicht hinreichend langen Dauer der Beobachtung zuzuschreiben. Ebenso schildert er die Narkose als eine viel tieferere, wie ich sie je gesehen habe, und schon eintretend nach Dosen (1—2 Mgrm.), welche ich für ganz wirkungslos halte, so dass ich die Benutzung eines reines Präparates in Zweifel ziehen muss. Wie er hingegen richtig angibt und es von Ott auch bestätigt worden ist, hat das Papaverin einen starken Einfluss auf die Schlagfolge des Herzens. Dieselbe wird unregelmässig und die Zahl der Pulse sinkt erheblich.

Versuch 7. Esculenta.

		Pulse in 1 Minute.
11 h	47 m	35
	49 m	36
	53 m	36
	55 m	0,06 Grm. ClH-Papaverin.
12 h	0 m	32
	2 m	23. Die Systolen sind weniger energisch.
	4 m	26
	6 m	18
	6 m—8 m	Diastolischer Stillstand.
	8 m	1
	9 m	26
	11 m	21
	12 m	Diastolischer Stillstand 2 1/4 Minute.
	15 m	1
	16 m	21
	22 m	12
	29 m	12. Diastolen sehr ungleich lang.
	33 m—37 1/2 m	Diastolischer Stillstand.
	38 m	1
	39 m	12
	41 m—59 m	Diastolischer Stillstand, dann 5 Minuten schlagend.
1 h	10 m	Diastolischer Stillstand bis 1 h 20 m.
2 h	0 m	10.

Versuch 8. Esculenta.

Zeit			Pulse in 1 Minute.
10 h	22	m	39
	40	m	38
	45	m	0,018 Grm. salzsaures Papaverin.
	51	m	38
	55	m	32
	57	m	25
11 h	4	m	21
	8	m	12. Pulse unregelmässig. Diastolen oft mehrere Secunden dauernd, dann wieder einige schnellere Schläge.
	12	m	Diastolischer Stillstand.
	17	m	4
	19	m	23
	22	m	4
	25	m	Diastolischer Stillstand.
	28	m	0,018 Grm. salzsaures Papaverin.
	32	m	5
	36	m	4
	41	m	6
	49	m	7
	53	m	0,018 Grm. salzsaures Papaverin.
	56	m	8
12 h	0	m	7
	15	m	8
	30	m	6
1 h	3	m	7
2 h	57	m	10.

Baxt hat den Nachweis geführt, dass vorherige Vergiftung des Thieres mit Nicotin den Einfluss des Papaverin auf das Herz nicht verändert und daraus geschlossen, dass die Erscheinung nicht durch Erregung des Vagus oder seiner Endapparate bedingt sein könne. Da, wie inzwischen Schmiedeberg[1]) gezeigt, das Nicotin nur auf die Zwischenapparate, welche den Zusammenhang des Endapparates mit den Vagusfasern vermitteln, nicht aber auf die Endapparate selbst lähmend wirkt, habe ich die Versuche mit Anwendung von Atropin wiederholt, bin aber auch dabei zu demselben Resultat wie Baxt gekommen. Als Beispiel diene folgender Versuch.

Versuch 9. Esculenta. 0,001 Grm. Atropin.

Zeit			Pulse in 1 Minute.
11 h	41	m	39
	46	m	39
	48	m	0,02 Grm. salzsaures Papaverin.
	58	m	30
12 h	3	m	20

1) Sitzungsberichte der sächs. Akad. 1870.

		Pulse in 1 Minute.
12 h	4 m	Diastolischer Stillstand ca. 2 Minuten dauernd.
	7 m	26
	9 m	24
	12 m	20. Systolen ganz unvollständig.
	14 m	16
	16 m	Diastolischer Stillstand ca. 2 Minuten lang.
	20 m	18.

Die Ansicht von Ott, dass die Erscheinung in Erregung der Vagusendigungen ihren Grund habe, ist somit unrichtig. Sie wird, wie beim Narcotin und Codein, durch Lähmung der motorischen Herzganglien zu erklären sein.

Wirkung auf Säugethiere.

Erhält ein mittelgrosses Kaninchen ca. 0,5 Grm. salzsaures Papaverin per os, so beobachtet man nach etwa einer halben Stunde das Auftreten einer ganz leichten Narkose, erst auf 1 Grm. hin erhält man ein prägnantes Bild der Papaverinvergiftung. Schon nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde wird das Thier schläfrig, die Augen sind halb geschlossen und der Kopf sinkt auf die Unterlage herab. Nach einer Stunde hat sich ein Zustand völliger Katalepsie entwickelt. Man kann dem Thier alle erdenklichen Lagen geben, in denen es ruhig verharrt. Dieser Zustand dauert eine ganze Reihe von Stunden. Häufig beobachtet man ein leichtes Zittern des Thieres, besonders des Kopfes, welches wahrnehmbar oder stärker wird, wenn man das Thier durch heftige Bewegungen weckt. Gegen Ende des kataleptischen Zustandes fühlen sich die Muskeln etwas gespannt an. Nach einem derartigen Versuch erholen sich die Thiere völlig, ohne dass ausser mehrere Tage anhaltenden Durchfällen üble Nachwirkungen wahrzunehmen sind. Ganz ebenso wie beim Codein kann man durch Steigerung der Dosis die Narkose nicht tiefer machen. Sie wird im Gegentheil durch die hierdurch bedingte Steigerung der Reflexerregbarkeit schwächer und es bildet sich das zweite Stadium, das tetanische, aus, welches sich in zunehmendem Zittern, Gespanntwerden der Muskeln und schliesslich in Krämpfen manifestirt. Gibt man eine letale Dose, ca. 2 Grm. per os, so kommt das erste Stadium gar nicht zur Ausbildung, denn es treten sehr bald Erscheinungen erhöhter Erregbarkeit auf, Zittern und Zusammenfahren, und endlich Krämpfe, welche in Roll- und Schwimmbewegungen, seltener Tetanus bestehen. Die Pupillen werden weit. In den Zwischenpausen liegt das Thier wie gelähmt da. Die Athmung wird stark dyspnoisch und es tritt der Tod meist nach einem Krampfanfall mit

unterdrückter Respiration ein. Das Verhalten des Blutdruckes und Pulses während des narkotischen und im Beginn des tetanischen Stadiums zeigt folgender Versuch.

Versuch 10.

Zeit.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 20 Sec.	Athemzüge in 1 Minute.	Bemerkungen.
				Bei einem Kaninchen von 1610 Grm. Körpergewicht wird um 1 h. der Blutdruck gemessen.
1 h — m	96—98	85—95	60	
10 m	—	—	—	Es wird ihm 1,5 Grm. salzsaures Papaverin per os gegeben.
2 h 30 m	—	—	66	Katalepsie sehr gut ausgebildet.
4 h — m	90—100	80—85	—	
30 m	—	—	56	Zustand derselbe. Reflexerregbarkeit etwas
6 h — m	96—98	75—80	65	vermindert.
15 m	—	—	—	Reflexerregbarkeit beginnt zu steigen. Das Thier liegt auf dem Bauche, ist nicht im Stande, die Extremitäten zu dirigiren.
20 m	—	—	—	Reflexerregbarkeit gesteigert. Die Extre-
30 m	—	—	67	mitäten fühlen sich gespannt an.

Die Reflexerregbarkeit nahm bis ½ 8 Uhr zu, um dann allmählich auf die Norm zu sinken. Von 8 h. an kann das Thier wieder die Bewegung der Extremitäten beherrschen. Am anderen Morgen ist alles normal. Das Thier frisst reichlich, hat aber 3 Tage Durchfall.

Auf den Blutdruck hat das Papaverin keinen Einfluss. Die Pulszahl wird etwas vermindert. Die Respirationen nehmen anfangs zu, dann für eine Zeit lang ab, um schliesslich wieder zu steigen, wenn das tetanische Stadium beginnt.

Auf Hunde wirkt das Papaverin ganz in ähnlicher Weise wie auf Kaninchen.

Versuch 11.

11 h 15 m Einem Hund von 10 Kilo Körpergewicht wird 0,11 Grm. salzsaures Papaverin subcutan injicirt.

11 h 28 m Das Thier, das bis dahin gewinselt hat, beruhigt sich. Es tritt Schläfrigkeit ein. Selbst beim Stehen fallen ihm die Augen zu.

11 h 40 m In sitzender Stellung mit herabhängendem Kopf eingeschlafen. Der Schlaf ist sehr leise. Das Thier ist leicht zu ermuntern, verfällt aber in den früheren Zustand.

11 h 54 m 0,20 Grm. salzsaures Papaverin unter lebhafter Schmerzäusserung subcutan injicirt.

12 h 30 m Die Schläfrigkeit dauert an.

12 h 54 m In sitzender Stellung mit herabhängendem Kopf eingeschlafen. Wird aber durch den seitwärts abweichenden Kopf aus dem Gleichgewicht gebracht, wacht dadurch auf, um dann wieder in Somnolenz zu verfallen.

Dieser Zustand dauerte bis 3 Uhr, von wo an das Thier wieder allmählich normal wird. Um 4 Uhr starker Durchfall.

Auch beim Hund gelingt es nicht, durch Steigerung der Dosis die Narkose zu vertiefen, grössere Gaben rufen bereits Zittern des Thieres, besonders der Extremitäten, kurz Erregungserscheinungen hervor. Ich muss daher der Ansicht von Baxt, welcher die Papaverinnarkose selbst zur Ausführung schwerer Operationen für geeignet hält, entschieden widersprechen, während Cl. Bernard, welcher dem Papaverin jegliche narkotische Wirkung abspricht und es zu den rein krampferregenden Opiumalkaloiden zählt, auch nicht Recht darin hat.

Das Papaverin lässt also auch in seiner Wirkungsweise die für die Opiumalkaloide charakteristische Aufeinanderfolge eines narkotischen und eines tetanischen Stadiums erkennen. Die durch Papaverin hervorgerufene Narkose ist zwar ausgesprochener als dies beim Narcotin und Codein der Fall war, immerhin aber sehr gering und nicht entfernt der durch Morphin bewirkten an die Seite zu stellen.

Narcein.

Es war bekanntlich Cl. Bernard (12), welcher sich zuerst für das Vorhandensein hervorragend narkotisch wirkender Eigenschaften im Narcein aussprach und die früheren Beobachtungen von Orfila und Magendie, die bei Injection von 0,25 Grm. Narcein in die Jugularis von Hunden keinerlei Folgen wahrgenommen hatten, für fehlerhaft erklärte. Vor Cl. Bernard war es nur Lecomte, welcher 1858 in der Societé de Biologie einen Versuch mitgetheilt hatte, in welchem 0,1 Grm. Narcein, in die Jugularis eines grossen Hundes injicirt, denselben in schnarchenden Schlaf versetzt hatten. Cl. Bernard empfahl das Narcein auf das Lebhafteste den Aerzten zur Prüfung seiner therapeutischen Leistungen. Narcein ist nach ihm das am meisten und reinsten hypnotisch wirkende Alkaloid des Opium. Der Schlaf ist ein viel tieferer als der durch Codein hervorgerufene, „mais les animaux ne sont pourtant pas abrutis par un sommeil de plomb comme avec la morphine. Leurs nerfs de sensibilité, quoique émoussés, ne sont point frappés d'une paresse très appreciable, et les animaux manifestent assez vite les sensations douloureuses à la suite du pincement des extremités. Mais ce qui caracterise plus particulièrement le sommeil narcéique, c'est le calme profond et l'absence de l'excitabilité, que nous avons remarqués dans la morphine et trouvés au summum d'intensité dans la codéine."

Die Narceinnarkose ist seiner Angabe nach zur Ausführung physiologischer Operationen sehr geeignet; 0,05 Grm. genügen, um einen mittelgrossen Hund in tiefen Schlaf zu versetzen. Selbst bei tödt-

lichen Gaben wurden durch das Narcein keine Krämpfe erzeugt und starben die Thiere in völliger Muskelerschlaffung. — Diese Mittheilungen Cl. Bernard's riefen bald eine ganze Reihe von Arbeiten hervor, welche die therapeutische Wirkung des Narceins zum Gegenstand hatten. Es waren dies die Publicationen von Debout (32), Béhier (33), Laborde (34), Liné (35) und Anderer.

Das Urtheil lautete einstimmig überaus günstig. — Alle gaben dem Narcein vor dem Morphin den Vorzug. Die dasselbe Thema behandelnden deutschen Arbeiten ergaben kein so übereinstimmendes Resultat. Während Eulenburg (36) das Narcein dem Morphin gleichwerthig an die Seite stellte, sprachen sich Reissner (37), Oetinger (38), Sichting (31) und Andere zwar dafür aus, dass dem Narcein hypnotische und schmerzstillende Eigenschaften zuzuerkennen seien, aber in viel geringerem Grade wie dem Morphin, woher man es in 4—5 mal grösserer Dose ordiniren müsse. Es fehlte schliesslich auch nicht an Solchen, die wie Harpprecht (39), Fronmüller (40) und Kersch (41) dem Narcein jegliche Wirkung, selbst wenn es in grosser Dose (1,5 Grm.) gegeben wurde, absprachen.

Von Andersen[1]) und Hesse[2]) wurde übereinstimmend für das Narcein die Formel $C_{23}H_{29}NO_9$ gefunden und damit die von Pelletier[3]) als unrichtig nachgewiesen. Ebenso zeigten sie, dass die von Pelletier als für das Narcein charakteristisch angesehene Reaction, Blaufärbung mit Salzsäure, nur unreinen Präparaten zukäme, während reines Narcein in Salzsäure farblos bleibt. — Das mir von Merck zugesandte Narcein zeigte letzteres Verhalten.

0,3998 Grm. desselben bei 100° im Vacuum getrocknet, gaben 0,8917 Grm. CO_2 und 0,2301 Grm. H_2O.

Berechnet für $C_{23}H_{29}NO_9$	Gefunden
C = 59,63 pCt.	60,90 pCt.
H = 6,28 »	6,42 »
N = 3,02 »	—
O = 31,09 »	—

Es war also das Präparat noch zu kohlenstoffreich. Es wurde mit Aether behandelt zur Entfernung des das Narcein gewöhnlich verunreinigenden Meconins und aus Wasser wiederholt umkrystallisirt.

a) 0,1708 Grm. lufttrockner Substanz verloren bei 100° im Vacuum 0,0122 Grm. H_2O

1) Liebig's Annal. Bd. 86. S. 180. 2) Liebig's Annal. Bd. 129. S. 250.
3) Liebig's Annal. Bd. 5. S. 163.

b) 0,2819 Grm. verloren bei 100° im Vacuum 0,0205 Grm. H_2O.

Berechnet für $C_{23}H_{29}NO_9 + 2H_2O$	Gefunden
H_2O = 7,22 pCt.	a) 7,14 pCt.
	b) 7,27 „

0,3374 Grm. bei 100° im Vacuum getrocknet, gaben 0,7489 Grm. CO_2 und 0,1913 Grm. H_2O.

	Berechnet	Gefunden
C	59,63	60,46
H	6,28	6,30

Es war auch jetzt noch der Kohlenstoffgehalt um 0,83 pCt. zu hoch. Seine sonstigen Eigenschaften, Krystallform, Löslichkeitsverhältnisse u. s. w. stimmten mit den Angaben von Andersen und Hesse genau überein. Ich nahm von seiner völligen Reinigung Abstand, da es sich bei Thierversuchen als ganz wirkungslos herausstellte und nicht zu erwarten war, durch Fortschaffung der jedenfalls geringen Verunreinigungen ein wirksames Alkaloid zu erhalten.

Von diesem Narcein vertrugen Kaninchen 2 Grm., in Salzsäure gelöst, per os, ohne nur irgend welche Abweichung von der Norm darzubieten. Auch auf Frösche äusserte es keinerlei Wirkung.

Wir werden uns also fragen müssen, mit welch einem Narcein hat Cl. Bernard seine vorzüglichen narkotischen Effecte erzielt? In seiner Arbeit erzählt er, dass er ein von Guillemette ihm geliefertes Präparat benutzt habe, welches, wie aus einer späteren Notiz hervorgeht, nach dem Pelletier'schen Verfahren dargestellt war. Es ist nun zweifellos, dass bei Anwendung der ersten von Pelletier angegebenen Gewinnungsmethoden des Narcein ein sehr unreines Präparat erhalten wird. Dies zeigt am deutlichsten ein Vergleich der von Pelletier und von späteren Beobachtern angegebenen Eigenschaften des Narcein.

Pelletier.	Andersen und Hesse.
Narcein färbt sich mit conc. Salzsäure blau.	Die Blaufärbung des Narcein durch Salzsäure ist ein Zeichen seiner Unreinheit.
Schmilzt bei 92°.	Schmilzt bei 145,2°.
Löst sich in 379 Theilen Wasser von 14°.	Löst sich in 1289 Theilen Wasser von 13°.
Elementarzusammensetzung des krystallwasserhaltigen Narcein.	
C = 54,02 pCt.	C = 54,55 pCt.
H = 6,52 „	H = 6,56 „
N = 4,33 „	N = 2,76 „
O = —	O = —

Andersen hat wohl zuerst zuverlässig reines Narcein in Händen gehabt. Er führt an, dass ein aus der Fabrik von Robiquet, Pelletier und Caventou bezogenes Präparat eine wesentlich andere Zusammensetzung ergab (C = 62,7, H = 6,73, N = 4,22), die zur Formel $C_{16}H_{19}NO_5$ führen müsste. Womit das von Cl. Bernard benutzte Präparat verunreinigt gewesen, resp. auf welche Substanz die von ihm gesehenen Wirkungen zu beziehen sind, darüber lässt sich nur wenig vermuthen. Am wahrscheinlichsten würde vom chemischen Standpunkt eine Verunreinigung mit Morphin erscheinen, wie sie Pelletier's eigenen Angaben nach bei seinen ersten Präparaten stattgefunden hat, wenn nicht genügend umkrystallisirt wird. Aber diese Annahme würde die physiologischen Wirkungen, welche Bernard beschreibt, auch nicht erklären. Völlig unzulässig ist jedenfalls die Vermuthung von Baxt, welcher eine Verwechselung mit Papaverin annimmt. Wie oben gezeigt, ist Papaverin in den von Bernard benutzten Dosen (5 Ctgrm.) fast wirkungslos und kann unter keinen Umständen einen tiefen ruhigen Schlaf hervorrufen.

Warum wird nun trotz der günstigen Urtheile der französischen Kliniker über die narkotische Wirkung des Narcein dasselbe in Frankreich fast gar nicht angewendet? Der hohe Preis ist sicherlich nicht der Grund. Man hat sich eben überzeugt, dass später die Narceinpräparate nicht mehr dasselbe leisteten wie früher. Barnay sagt, es sei ja bekannt, wie schwer ein Narcein von guter Qualität zu erhalten wäre. Die Handelssorten fand er ganz wirkungslos und liess sich von einem Pariser Chemiker 20 Ctgrm. (!) reines Narcein darstellen, von welchem er vortreffliche narkotische Erfolge gesehen haben will. Es ist von besonderem Interesse, zu erfahren, dass, wie Bardet mittheilt, Cl. Bernard ihm gesagt hat, es sei ihm später niemals geglückt, ein Narcein zu erhalten, welches ähnliche Wirkungen, wie er sie 1864 beschrieben, gehabt hätte. Bardet führt ebenfalls an, dass er französisches, englisches und deutsches Narcein, aus verschiedensten Fabriken bezogen, an sich, an Kranken und Thieren stets ohne jegliche Wirkung angewendet habe. Es ist daher bei den französischen Autoren schon üblich geworden, ein actives und ein inactives Narcein zu unterscheiden. Es wäre Zeit, dass dies ein Ende nähme. Klarheit wird in die Angelegenheit erst kommen, wenn jeder Forscher, welcher mit Narcein Versuche anstellt, sich durch Elementaranalyse u. s. w. genau von dem Grade der Reinheit seines Präparates überzeugt. Es wird sich dann zeigen, dass Reinheit des Alkaloids, welches wir jetzt als Narcein bezeichnen, auch dessen Wirkungslosigkeit zur Folge

hat, und durch weitere chemische Untersuchung vielleicht ermitteln lassen, welchem beigemengten Alkaloid das „active Narcein" seine Wirkung verdankt.

Wie das Narcein selbst, zeigt auch die durch Wasseraustritt aus demselben entstehende, aus Gründen der Analogie Aponarcein zu nennende Base keinerlei Wirkung auf den thierischen Organismus. Das Aponarcein entsteht, wie A. Wright[1]) nachwies, durch Kochen von salzsaurem Narcein mit concentrirter Salzsäure.



$$C_{23}H_{29}NO_9ClH = C_{23}H_{27}NO_8ClH + H_2O$$

salzsaures Narcein — salzsaur. Aponarcein

An Katzen und Hunden brachte die subcutane Injection von 0,1 —0,2 Grm. Aponarceins keine wahrnehmbaren Erscheinungen hervor.

Thebain, Thebenin, Thebaicin.

Im Gegensatz zu den Meinungsdifferenzen, welchen wir bei den bisher behandelten Opiumalkaloiden seitens der verschiedenen Beobachter begegnet sind, lauten die Urtheile über die Wirkung des Thebain fast übereinstimmend. Schon Orfila und Magendie gaben eine ganz präcise Schilderung der Thebainwirkung, wenn auch ihre Angabe der Grösse der letalen Dosis erheblich von späteren abweicht. Die Thebainvergiftung wurde am eingehendsten von Cl. Bernard, Müller (42), Falck (43), Baxt (10) und Anderen studirt. Sie hat die meiste Aehnlichkeit mit der durch Strychnin hervorgerufenen.

Baxt sah nach Injection von $^3/_4$—1 Mgrm. am Frosch zuerst lebhafte Unruhe, 1—1 $^1/_2$ Minuten dauernd. Nach 3—6 Minuten trat ein comatöser Zustand ein. Mit einiger Schonung auf den Rücken oder sonst in ungewöhnlicher Weise gelegt, behält er die gegebene Lage, bis er aus derselben durch einen äusseren Reiz herausgebracht wird. Dieser Zustand dauert 12—18 Minuten, während welcher Zeit er auf schwache Reize, durch welche er nicht erweckt wird, gar nicht reagirt; auf stärkere antwortet er mit heftiger, aber einfacher Zuckung. Allmählich nimmt die Reflexerregbarkeit zu und es treten Tetanusanfälle ein, erst nur auf Reizung hin, bald auch spontan ohne wahrnehmbare Ursache. Das tetanische Stadium dauert 1—2 Stunden, worauf die spontanen Krämpfe immer seltener werden, bis sie endlich nach 3—4 Stunden ganz ausbleiben, während die Erregbarkeit noch über die Norm erhöht ist. Erst nach 5—8 Stunden verschwindet auch diese. Die 3—6fache Menge des Thebains einem Frosch injicirt, ruft zwar dieselben Symptome, aber in viel rascherer

---

1) Chem. Soc. J. 12. p. 109.

Aufeinanderfolge hervor. Schon nach 4—6 Minuten bewirkt Berührung Tetanus, der sich bald auch spontan einstellt. Nachdem das Thier 2—6 Stunden in diesem Zustand zugebracht hat, verendet es. Die Todtenstarre tritt bald auf, ganz wie dies bei Strychninvergiftung der Fall ist. Bei mittlerer Dosis folgt dem Krampfstadium noch ein Lähmungsstadium. Dass die Krämpfe im tetanischen Stadium in der That auf Erregung der Centren des Rückenmarks zu beziehen sind, hat Eckhard durch Versuche, in welchen das Gehirn vom Rückenmark getrennt war, nachgewiesen. Nach Baxt verhält sich die krampferregende Wirkung des Thebain zu der des Strychnin wie 1: 10—12.

Der Einfluss des Thebain auf das Froschherz ist im Vergleich zu dem des Narcotin, Papaverin und Codein gering zu nennen. Gewöhnlich nimmt im Beginn des tetanischen Stadium die Pulszahl etwas zu, um während desselben herabzugehen und denselben Charakter der Unregelmässigkeit, wie wir ihn beim Papaverin u. s. w. gesehen haben, anzunehmen. Mit dem Nachlass der Krämpfe und im Beginn des Lähmungsstadium steigt die Pulszahl wieder, ohne aber die ursprüngliche Höhe zu erreichen. Atropin ist auf die Erscheinung ohne Einfluss. Bei Säugethieren treten nach Thebainvergiftung nur Erscheinungen erhöhter Erregbarkeit auf: allmählich sich steigerndes Zittern und Zusammenfahren des Thieres, Krämpfe, welche theils in Schwimmbewegungen, theils und vorherrschend in Tetanus bestehen. Es tritt meist Erweiterung der Pupillen auf. In einem Tetanusanfall mit unterdrückter Respiration verendet das Thier.

Der Symptomencomplex ist dem nach Codein zur Wahrnehmung kommenden fast ganz gleich, nur mit dem Unterschied, dass relativ viel kleinere Thebainmengen bereits die Wirkung hervorrufen. Ein dem tetanischen Stadium vorhergehendes narkotisches lässt sich nicht beobachten, nur die am Menschen stets auftretende Schwere und Eingenommenheit des Kopfes bei beginnender Thebainwirkung wäre in dem Sinne eines gehirnlähmenden Einflusses zu deuten. Wie oben bereits erwähnt, gehört das Thebain wahrscheinlich der Gruppe der Codeine an, ist als Morphinvinyläther anzusehen und das Glied der Codeinreihe $C_{17} H_{18} NO_2 (OC_n H_{2n-1})$, für welches $n=2$ ist. —

Das Thebenin, welches nach Hesse[1]) dieselbe empirische Zusammensetzung wie das Thebain besitzt, entsteht aus letzterem

1) Liebig's Annal. Bd. 153. S. 69.

beim Erwärmen mit überschüssiger Salzsäure, ist aber wenig beständig. Obgleich die freie Base amorph ist, bildet sie doch eine Anzahl gut krystallisirender Salze, unter denen das salzsaure für toxische Zwecke am geeignetsten ist. Eckhard[1]), welcher die Thebeninwirkung am Frosch untersuchte, fand, dass nach 1½—2 Mgrm. eine gewisse Schwerfälligkeit und geringere Ausgiebigkeit der willkürlichen und reflectorischen Bewegungen auftritt. Prägnantere Erscheinungen kommen bei Injection von 6—10 Mgrm. salzsauren Thebenins zur Beobachtung. Spontan springt der Frosch seltener wie ein unvergifteter fort, und thut er dies, so überschlägt er sich dabei. Auf Reize reagirt er nicht mehr energisch und man muss oft längere Pausen eintreten lassen, bis man überhaupt noch durch stärkere Reize Bewegungen hervorrufen kann — es ist also das Reflexvermögen stark herabgegangen. Die Respiration wird immer mehr verlangsamt, bis nach etwa 15 Minuten die selbständigen Athembewegungen ganz aufhören. Das Thier lässt sich die verschiedensten Lageveränderungen gefallen. Mitunter kann es sich von diesem Zustand wieder erholen, in der Regel aber geht die Lähmung in den Tod über. Eine nennenswerthe Affection der peripheren Nerven und Muskeln findet nicht statt. Die für das Thebenin charakteristische Wirkung besteht in Herabsetzung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks bis zu völliger Lähmung. Ob der Lähmung des Rückenmarks eine Lähmung des Gehirns voraus oder parallel geht, lässt sich nicht entscheiden. Bei einer wirksamen Dosis tritt die Depression der Reflexe so rasch ein, dass man nicht gut einen Zeitpunkt angeben kann, wo etwa die willkürlichen Bewegungen aufhörten, aber vom Rückenmark noch Reflexbewegungen auszulösen wären. Nur das bald auftretende Fehlen des Cornealreflexes würde auf Lähmung des Gehirns hindeuten. Am Frosch, dem das Gehirn vom Rückenmark getrennt ist, treten die Erscheinungen in ganz derselben Weise ein.

Als Thebaicin bezeichnet Hesse[2]) das amorphe Product, in welches sich das Thebenin beim Kochen mit starken Säuren umwandelt, dessen Zusammensetzung noch nicht ermittelt ist. Qualitativ wirkt das Thebaicin bis auf einen Punkt sehr ähnlich dem Thebenin. Injicirt man Fröschen 3—6 Ctgrm. salzsaures Thebaicin, so treten an Stelle der Sprünge kriechende Bewegungen, die Reflexerregbarkeit vermindert sich und schliesslich führt die Rückenmarks-

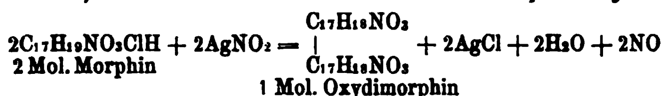
1) Beiträge zur Anat. u. Physiol. Bd. 8. Heft 3 (Thebenin und Thebaicin).
2) Liebig's Annal. Bd. 153. S. 74.

lähmung zum Tode. Nicht selten aber beobachtet man auf Reizung einige innormal heftige Extensionsbewegungen, welche reflectorischen Streckkrämpfen einigermaassen ähnlich sind, nur von kürzerer Dauer. Hierdurch und durch die viel geringere Giftigkeit unterscheidet sich die Wirkung des Thebaicin von der des Thebenin. —

Wir sehen also, dass mit der chemischen Veränderung, welche das Thebain durch die Einwirkung starker Säuren erleidet, eine bemerkenswerthe Veränderung der physiologischen Wirkung Hand in Hand geht; die krampferregende Eigenschaft geht verloren und die lähmende tritt an ihre Stelle.

Oxymorphin und Oxydimorphin.

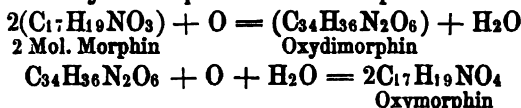
Das Oxymorphin (Pseudomorphin) wurde 1832 von Pelletier bei Verarbeitung grosser Mengen levantinischen Opiums entdeckt. Nach Magendie's[1]) Versuchen hat es auf den Organismus keine Wirkung, da 0,3 Grm. bei einem Hunde keine Abweichung von der Norm hervorriefen. Hesse[2]) lehrte später seine zweckmässigste Darstellung, erkannte die Beziehung zum Morphin und gab ihm die Formel $C_{17}H_{19}NO_4$. Er hielt es für identisch mit der von Schützenberger aus salzsaurem Morphin und der äquivalenten Menge salpetrigsauren Silberoxyds bei Erwärmen auf 60° dargestellten Base. Dies ist nun nach neueren Untersuchungen von Polstorff[3]) keineswegs der Fall. Letzterer wies nach, dass bei der Schützenberger-schen Reaction nicht Sauerstoff aufgenommen, sondern Wasserstoff abgespalten wird, und nannte den so erhaltenen Körper Oxydimorphin.


$$\underset{\text{2 Mol. Morphin}}{2C_{17}H_{19}NO_3ClH} + 2AgNO_2 = \underset{\text{1 Mol. Oxydimorphin}}{\begin{matrix} C_{17}H_{18}NO_3 \\ | \\ C_{17}H_{18}NO_3 \end{matrix}} + 2AgCl + 2H_2O + 2NO$$

Das Oxydimorphin, das sich auch beim Stehen von ammoniakalischer Morphinlösung an der Luft bildet, scheint in geringer Quantität im Opium vorzukommen. Jedenfalls ist das von Nadler[4]) an Hermann zur Prüfung übersandte, aus Morphin durch Kupferoxydammoniak erhaltene Product als Oxydimorphin anzusehen. Kreis[5]) fand in Hermann's Laboratorium in Versuchen an Hunden und Fröschen, dass es noch Morphinwirkung, aber in äusserst abgeschwächtem Grade, besass. Hunde verfielen nach Injection von 6 Ctgrm. in die Venen in eine schwache, schnell vorübergehende Betäubung.

1) Reil, Mat. med. S. 257.
2) Liebig's Annal. Bd. 141. S. 87.
3) Berl. Berichte. 1880. S. 89.
4) Liebig's Annal. Bd. 108. S. 346.
5) Hermann, Experim. Toxikologie. S. 371.

Wahrscheinlich bildet das Oxydimorphin das erste, das Oxymorphin das zweite Oxydationsproduct des Morphins



$$2(C_{17}H_{19}NO_3) + O = (C_{34}H_{36}N_2O_6) + H_2O$$

2 Mol. Morphin — Oxydimorphin

$$C_{34}H_{36}N_2O_6 + O + H_2O = 2C_{17}H_{19}NO_4$$

Oxymorphin

Da das Oxydimorphin noch dem Morphin ähnlich, aber viel schwächer wirkt, das Oxymorphin wirkungslos zu sein scheint, so ist es ersichtlich, dass das Reicherwerden an Sauerstoff die narkotische Wirkung des Morphin abschwächt und schliesslich zum Verschwinden bringt, ohne dass die krampferregende eine Steigerung erfährt.

Cryptopin.

Das Cryptopin wurde 1867 von Smith entdeckt und später von Hesse[1]) genauer untersucht. Seine physiologischen Wirkungen sind von J. Munk[2]) studirt worden.

An Fröschen trat nach 1—2 Ctgrm. Aufhören der willkürlichen Bewegungen, allmähliches Herabgehen der Reflexerregbarkeit bis zum völligen Schwinden derselben ein. Die Athmung wurde seltener, flacher und gleichzeitig mit der Reactionslosigkeit war auch Respirationsstillstand vorhanden. Die Pulszahl ging erheblich herab. Da zur Zeit, wo bereits Reflexlosigkeit eingetreten war, Nerven und Muskeln noch ihre Erregbarkeit auf directen Reiz bewahrt hatten, musste Lähmung des Rückenmarks vorliegen. Ausser dem Rückenmark scheint das Cryptopin auch das Gehirn zu afficiren, darauf weisen der verminderte Bewegungstrieb, die Somnolenz, der allgemeine Depressionszustand, endlich die, wenn auch spät, eintretende Reactionslosigkeit der Cornea hin. Indessen ist es nicht möglich anzugeben, was auf Rechnung einer Gehirnlähmung, was auf die der Rückenmarksparese zu schreiben ist.

Das Cryptopin hat in seiner Wirkung am Frosch die meiste Aehnlichkeit mit dem Thebenin — es ist ein das nervöse Centralorgan direct lähmendes Gift.

Bei Kaninchen trat nach 5—6 Ctgrm. lebhafte Unruhe und Muskelzittern auf. Das Thier fällt auf die Seite und es erschüttern convulsive Stösse oft von minutenlanger Dauer den Körper. Die Respiration wurde langsam und aussetzend, die Pupillen wurden weit und es trat Opisthotonus ein. Der Tod erfolgt durch Respirationslähmung. Das Cryptopin wirkt beim Säugethier erst erregend und schliesslich

1) Berlin. Berichte. 1871. S. 693.

2) Versuche über die Wirkung des Cryptopin. Diss. Berlin 1873.

lähmend auf das nervöse Centralorgan. Die Ansicht von Munk, dass die Erregungserscheinungen nur aus der Störung der Respiration zu erklären sind, wird durch seine eigenen Versuchsprotokolle sehr gut widerlegt.

Laudanosin.

Die physiologischen Wirkungen des Laudanosins, welches 1871 von Hesse[1]) entdeckt wurde, sind von Wortmann[2]) und Falck[3]) untersucht worden.

Wortmann fand als letale Dose für Kaninchen 7 Ctgrm. pro Kilo Thier. Bald nach der Application des Giftes bemerkte man Unruhe des Thieres und Zunahme der Respirationsfrequenz. Es trat schwaches Zittern auf, welches sich anfangs auf die Ohren, später über den ganzen Körper erstreckte. Das Zittern wurde allmählich stärker, die Pupillen erweiterten sich und es kam zu periodischen Krampfanfällen. War die Dosis klein, so erholten sich die Thiere bald wieder, war sie letal, so steigerten sich die Krämpfe und es erfolgte Tetanus, der meist unter dem Bilde des Opisthotonus, mit Trismus und unterdrückter Respiration verlief. Diesem Anfall folgte rasch Erschlaffung und Tod. An Fröschen wirkte das Laudanosin ebenfalls nur krampferregend. Leider sind ebenso wie beim Hydrocotarnin alle Vergiftungen mit so grossen Dosen ausgeführt worden, dass sich nicht beurtheilen lässt, ob dem tetanischen Stadium ein narkotisches vorhergeht oder nicht.

Falck hat später die Wirkung des Laudanosins auf den Kreislauf von Kaninchen in eingehendster Weise studirt. Aus seiner Arbeit geht hervor, dass kleine Mengen (2—5 Mgrm.) den Blutdruck durch Erregung des vasomotorischen und des in der Medulla oblongata gelegenen pulsbeschleunigenden Centrums unter Zunahme der Zahl der Herzschläge steigern. Grössere Gaben ändern den Blutdruck nicht, rufen aber eine Verlangsamung der Pulse hervor. — Das zu diesen beiden Arbeiten benutzte Präparat war von Hesse dargestellt worden.

Wenn wir zum Schluss die gewonnenen Resultate kurz überschauen, werden wir sie in folgenden Sätzen zusammenfassen können.

1. Alle bis jetzt genauer untersuchten Opiumalkaloide haben mit

1) Berliner Berichte. 1871. S. 693.
2) Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Laudanosins. Diss. Marburg 1874.
3) Arbeiten der physiol. Anstalt zu Leipzig. 1876.

dem Morphin den Ort, an welchem die Wirkung angreift, gemein — es ist das nervöse Centralorgan. Dieser Satz ist allgemein nur für das Säugethier gültig; bei dem Frosch erleidet er eine Einschränkung, denn das Narcotin, Codein, Papaverin und Thebain wirken ausserdem noch lähmend auf die motorischen Herzganglien.

2. Ausser im Ort der Wirkung stimmen das Narcotin, Codein, Papaverin und Thebain auch in der Art derselben bis zu einem gewissen Grade mit dem Morphin überein. Die durch genannte Alkaloide hervorgerufene Vergiftung lässt, ebenso wie die durch Morphin verursachte, ein narkotisches, durch Lähmung des Gehirns bewirktes, und ein darauffolgendes tetanisches, durch abnorm erhöhte Erregbarkeit des Rückenmarks bedingtes Stadium wahrnehmen. Diese Uebereinstimmung würde uns berechtigen, genannte Alkaloide mit dem Morphin in eine Gruppe zu vereinigen.

3. Trotz der qualitativen Uebereinstimmung in der Wirkung des Morphins einerseits, des Narcotins, Codeins, Papaverins und Thebains andererseits finden bedeutende quantitative Unterschiede in der Ausbildung und Dauer der beiden Stadien statt. Die durch genannte Alkaloide hervorgerufene Narkose ist sehr wenig tief und schnell vorübergehend. Beim Thebain ist sie nur am Frosch, nicht am Säugethier wahrnehmbar. Das schnell sich entwickelnde tetanische Stadium charakterisirt die Wirkung derselben. Es findet nicht, wie beim Morphin, ein successives Vorschreiten einer die betreffenden Hirntheile völlig ausser Function setzenden Lähmung statt. Die Wirkung erstreckt sich schnell auf das ganze Gehirn und bleibt noch geringen Grades, während bereits Erregungserscheinungen sich geltend zu machen beginnen. Dies wird uns veranlassen, die Gruppe der Opiumalkaloide in zwei weitere Gruppen zu zerlegen, deren erste, die ich als „Morphingruppe" bezeichne, durch das in den Vordergrund Treten des narkotischen Stadiums sich charakterisirt, während in der anderen, welche „Codeingruppe" genannt werden kann, das tetanische Stadium der Wirkungsweise den Charakter aufdrückt und die Narkose ganz in den Hintergrund tritt. In den folgenden Reihen sind die Alkaloide derart geordnet, dass jedes tiefer stehende schwächere narkotische, in der Codeingruppe gleichzeitig stärker erregende Wirkung besitzt.

Morphingruppe:	Codeingruppe:
Morphin	Papaverin
Oxydimorphin.	Codein
	Narcotin
	Thebain

Der Codeingruppe sind auch das Hydrocotarnin, Laudanosin, Cryptopin zuzuzählen, doch ist es bei der noch zu geringen Kenntniss derselben noch nicht möglich, ihnen mit Sicherheit eine Stelle in der Reihe zuzutheilen. Dasselbe gilt vom Coäthylin u. s. w.

4. Die Codeingruppe schliesst sich in ihren letzten Gliedern unmittelbar an die Gruppe des Strychnins an.

5. Von einer therapeutischen Anwendung der Glieder der Codeingruppe zur Erreichung eines narkotischen Effectes ist entschieden abzurathen.

6. In den aus dem Morphin durch Eintritt von Alkoholradicalen entstehenden Codeinen nimmt die narkotische Wirkung des Morphins ab, während die krampferregende eine Steigerung erfährt.

7. In den aus dem Morphin durch Oxydation sich bildenden Alkaloiden, dem Oxydimorphin und Oxymorphin, nimmt die narkotische Wirkung ab, ohne dass die krampferregende zunimmt.

8. Das Narcein ist als wirkungsloses Alkaloid anzusehen.

Literatur.

Narcotin. 1. Orfila, Lehrbuch d. Toxikologie. Bearbeitet von Krupp. 1853. II. S. 203. — 2. Wibmer, Arzneimittellehre. IV. S. 155. — 3. Bailly, Rev. méd. 1825. — 4. Barbier, Traité de mat. méd. — 5. Charvet, Die Wirkung des Opium und seiner constituirenden Bestandtheile. 1827. — 6. Coagswell, The Lancet. 1852. — 7. Roats, Buchn. Rep. Bd. 46. S. 278. — 8. Schroff, Pharmakologie. 1856. S. 476. — 9. Albers, Arch. f. path. Anat. Bd. 26. S. 225. — 10. Baxt, Arch. f. Anatom. u. Physiol. 1869. S. 112. — 11. Eulenburg, Hypodermatische Injection der Arzneimittel. 1875. — 12. Cl. Bernard, Compt. rend. Bd. 59. p. 406. — 13. Isaac Ott, Action of the alkaloids of Opium.

Hydrocotarnin. 14. F. A. Falck, Toxikologische Studien über das Hydrocotarnin. Dissert. Marburg 1872.

Codein. 15. Kunkel, Journ. de Chim. méd. XI. 223. 1833. — 16. Gregory, Journ. de Pharmac. 1834. p. 85. — 17. Barbier, Gaz. méd. de Paris. 1834. No. 10. — 18. Magendie, Formul. 8. éd. p. 87. — 19. Martin, Solon, Arch. gén. de méd. 1834. p. 692. — 20. Berthé, Monit. des Hôp. IV. 1856. — 21. Robiquet, Gaz. des Hôp. 1856. 130. — 22. Wachs, Das Codein. Diss. Marburg 1868. — 23. Falck Deutsche Klin. 1869 u. 1870. — 24. Barnay, Étude experimentale sur l'action physiologique et toxique de la Codeine, comparée à celle de la Narcéine et de la Morphine. Paris 1877. — 25. Bardet, Étude physiologique et clinique sur les Alcaloides soporifiques de l'opium. Paris 1878.

Papaverin. 26. Reil, Materia med. Berlin 1857. — 27. Hofmann, Wien. medic. Wochenschrift. 1868. S. 935 u. 952. — 28. Leidesdorff, Zeitschrift der Wien. Aerzte. 1869. 13. 115. — 29. Kelp, Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 1869. II. 177. — 30. Durch Hofmann, Wien. med. Jahrbücher. XX. S. 207. — 31. Sichting, Therapeutische Wirkung d. Papaverins u. Narceins. Diss. Bonn 1869.

Narcein. 32. Debont, Bull. de Thérap. 1864. Bd. 67. p. 145. — 33. Béhier, Bullet. de Thérap. 1864. Bd. 67. p. 152. — 34. Laborde, Bull. de Thérap. Bd. 69. p. 224. — 35. Liné, Étude sur la Narcéine et son emploi thérapeutique. Thèse. Paris 1865. — 36. Eulenburg, Deutsches Archiv f. klin. Medicin. I. S. 55. — 37. Reissner, Allgem. Zeitschr. für Psychiatrie. 1867. S. 24, 74. — 38. Oetinger, Das Narcein als Arzneimittel. Diss. Tübingen 1866. — 39. Harpprecht, Versuche mit hypodermat. Injection. 1865. — 40. Fronmüller, Memorabil. 1868. S. 58. — 41. Kersch, Memorabil. 1868. S. 159.

Thebain. 42. J. W. Müller, Das Thebain. Eine Monographie. Marburg 1868. — 43. Falck, Deutsche Klinik. 1870. — 44. Crum Brown u. Th. Fraser, Transact. R. Soc. of Edinb. XXV. 1868.

(Die Arbeiten, in denen mehrere Alkaloide behandelt sind, sind nur unter dem ersten der citirten aufgeführt.)

IV.

Aus dem Laboratorium für physiologische Chemie und Pharmakologie zu Halle a. S.

Pharmakologische Studien am isolirten Froschherzen mit besonderer Berücksichtigung des Atropins und des Kupfers.

Von

Erich Harnack und W. Hafemann.

(Hierzu Tafel IV.)

I. Einleitung.

Dem hervorragenden Interesse und der Bedeutung, welche das Kapitel der „Herzgifte" in der experimentellen Pharmakologie für sich in Anspruch nimmt, entspricht die beträchtliche Anzahl von Untersuchungen, welche in neuerer Zeit auf diesem Gebiete zur Ausführung gekommen sind. Die Schwierigkeiten, welche sich der wissenschaftlichen Forschung gerade hier in den Weg stellen, sind freilich nicht geringe, und zwar vor Allem deswegen, weil die anatomisch-physiologischen Verhältnisse des Herzens, speciell der Herznerven, sich noch nicht mit genügender Klarheit bis ins Detail hinein überblicken lassen; ja die pharmakologische Forschung ist sogar auf diesem Gebiete vielfach fruchtbringend für die Physiologie geworden, indem die durch die Herzgifte bedingten Functionsstörungen nicht selten ein Licht auf die normalen Verhältnisse warfen und so einen Rückschluss auf diese gestatteten. Es gilt auch hier vor Allem die Frage zu entscheiden, in welcher Weise und auf welche Theile des Herzens die einzelnen Substanzen einwirken. Die Schlussfolgerungen, zu denen wir so auf Grund der experimentellen Untersuchung gelangen, sind freilich noch zum grössten Theile hypothetische, d. h. wir dürfen ihnen nur ein grösseres oder geringeres Maass von Wahrscheinlichkeit zusprechen, so lange wir im Stande sind, die sicher beobachteten Thatsachen daraus zu erklären. Die wirksamen Eigenschaften der hier in Frage kommenden Substanzen sind uns fast durchweg noch unbekannt; wenn wir also in derartigen Fällen von der „Wirkung" reden, da ist, sofern es sich nicht nur um eine Umschreibung der Thatsachen handelt, stets eine Hypothese mit einge-

schlossen. Sobald sich nun aus wirklich exacten Untersuchungen Thatsachen ergeben, die mit der Hypothese im Widerspruch stehen, muss die letztere fallen gelassen oder entsprechend modificirt werden. Exact ist aber die Untersuchung nur dann, wenn es ihr gelingt, die Versuchsbedingungen möglichst allseitig zu beherrschen und alle Fehlerquellen, die vermieden werden können, auszuschliessen. Die Verhältnisse werden um so complicirter und die Beurtheilung um so schwieriger, je mannigfaltiger die Wirkungen ein- und derselben Substanz sich gestalten, was bei dem grössten Theile der hier in Frage kommenden Agentien in besonders hohem Grade der Fall ist, indem die nämliche Substanz verschiedene Theile des Herzens beeinflussen kann, lähmende und erregende Wirkungen sich nicht selten mit einander combiniren. Wir sind deshalb auch noch keineswegs in der Lage, unsere Anschauungen über die Wirkung der Herzgifte, auch wenn sie ziemlich allgemein gültig sind, als vollkommen feststehend ansehen zu können, vielmehr ist eine beständige Fortführung der Untersuchungen behufs Erweiterung und Befestigung unserer Kenntnisse und Schlussfolgerungen durchaus geboten, jede wirkliche Verbesserung irriger Voraussetzungen mit Freuden zu begrüssen, und zwar um so mehr, je fester eingewurzelt dieselben waren. Wir lernen auch auf diesem Gebiete mehr und mehr einsehen, dass die Verhältnisse immer noch complicirter liegen, als wir anfänglich annehmen zu dürfen glaubten.

Freilich bietet die ununterbrochene Fortsetzung der experimentellen Untersuchung auf diesem Gebiete nur dann Gewähr für einen wirklichen Fortschritt in unserer Erkenntniss, wenn damit zugleich die Bemühungen um Verbesserung und grössere Exactheit der Methode stets Hand in Hand gehen. Die nämlichen Fragen immer wieder mit alten unzulänglichen Methoden erforschen zu wollen, ist nicht nur nicht von Nutzen, sondern geradezu schädlich. Es gilt, die zu beobachtenden Thatsachen möglichst sicher zu stellen, um die Gültigkeit unserer Hypothesen immer wieder an ihnen messen, mit ihnen vergleichen zu können, und nichts ist gefährlicher auch auf diesem Gebiete naturwissenschaftlicher Forschung, als wenn durch Einführung von Fehlerquellen in das Experiment der Schein erweckt wird, als ob ein Caussalitätsverhältniss vorliege, welches doch factisch nicht vorhanden ist. Gerade bei Versuchen mit Herzgiften kommt es aber um so mehr auf die Genauigkeit der Methode an, als das Herz gegen die geringsten äusseren Einflüsse so ungemein empfindlich ist. Das Gleichbleiben der Bedingungen während des Versuches muss demnach hier vor Allem erstrebt werden. Dass in erster Linie

auch die Reinheit der angewandten Substanzen zu berücksichtigen ist, ist eigentlich selbstverständlich. Wie viele und grosse Irrthümer schon durch die Nichtbeachtung dieser ersten und wichtigsten Bedingung veranlasst worden sind, braucht nicht erst betont zu werden. Mit Recht sagt Schmiedeberg[1]), dass die Resultate von Untersuchungen, bei denen dieser Forderung nicht Genüge geleistet ist, keine Berücksichtigung bei der wissenschaftlichen Beurtheilung der Thatsachen finden können.

Zu denjenigen Herzgiften, welche ihrer pharmakologischen und physiologischen Bedeutung nach in vorderster Reihe stehen und deren Wirkungen daher besonders häufig zum Gegenstande der Untersuchung und Discussion gemacht wurden, zählt vor Allem das Atropin. Von den Wirkungen dieser Substanz eine möglichst sichere und eingehende Kenntniss zu gewinnen ist um so wünschenswerther, als wir das Atropin vielfach als Hülfsmittel bei Untersuchungen am Herzen, gewissermaassen als ein physiologisches Reagenz gebrauchen: bekanntlich wendet man dasselbe sehr häufig an, um in Betreff der Ursachen gewisser durch andere Substanzen am Herzen hervorgerufenen Erscheinungen eine Entscheidung fällen zu können. Die grundlegenden Untersuchungen, welche wir namentlich Bezold und Blöbaum, Bidder und Keuchel u. A. verdanken, haben uns gelehrt, dass die Wirkung des Atropins, soweit sie sich auf das Herz bezieht, vorherrschend nach zwei Seiten hin gerichtet ist, indem das Atropin bereits in minimalen Dosen die Vagusendigungen, d. h. das „Hemmungscentrum" im Herzen direct lähmt, während es in grösseren Dosen auf das Herz selbst lähmend einwirkt.[2]) Es unterliegt keinem

1) Schmiedeberg, Dieses Archiv. Bd. XIV. S. 376.

2) Wir halten an der Annahme gesonderter, d. h. von den musculomotorischen Centren verschiedener Hemmungscentren im Herzen fest, wenn auch bereits wiederholentlich die Ansicht laut geworden ist, dass sich nur eine Gattung von Nervencentren, d. h. nur motorische Centren im Herzen befänden (vgl. Bidder, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1871. S. 447. — Löwit, Pflüger's Archiv. Bd. 28. S. 312). Sicher entscheiden lässt sich die Frage noch nicht: um über die Verhältnisse ins Klare zu kommen, darf man sich natürlich nicht auf die Wirkungen einzelner Substanzen beschränken, sondern man muss die sämmtlichen auf Herzwirkungen bezüglichen pharmakologischen, sowie selbstverständlich auch die physiologischen Thatsachen berücksichtigen. Solange die Hypothese alle wirklich sicher gestellten Thatsachen ohne Zwang erklärt, lässt sich ihr die Existenzberechtigung nicht absprechen, und ausserdem ist jene Annahme keineswegs complicirter als die Anschauung, welche die verschiedenen Wirkungen sämmtlich auf die eine Gattung von Centren zurückzuführen sucht; denn dann muss die Construction dieser letzteren eine höchst verwickelte sein. Die Thatsache der Hemmung durch die Vagusfasern lässt sich ja nicht leugnen, und die Thatsachen erklären sich nur leichter,

Zweifel, dass wir im Atropin ein völlig sicheres Mittel besitzen, um z. B. am Froschherzen den Einfluss der Hemmungsnerven vollkommen auszuschalten; es genügt hier, um diese Wirkung herbeizuführen, bereits eine Dosis von $^1/_{400}$ Mgrm., vom analog wirkenden Duboïsin sogar von $^1/_{1000}$ Mgrm.[1]) Ebenso wissen wir bereits, dass zur Erzielung der zweiten Wirkung eine ganz unverhältnissmässig viel grössere Dosis angewendet werden muss.

Im Laufe der Zeit sind jedoch ausserdem noch verschiedene Angaben gemacht worden, aus denen hervorzugehen schien, dass die Wirkung des Atropins auf das Herz eine complicirtere sei, als man ziemlich allgemein annahm. Für die Behauptung, dass das Atropin das Hemmungscentrum des Froschherzens anfänglich errege, konnte ein Beweis nicht beigebracht werden. Dagegen finden sich in der Literatur verschiedene Beobachtungen, aus denen gefolgert wurde, dass das Atropin anfänglich erregend auf den Herzmuskel oder dessen motorisches Centrum einwirke. An sich hätte eine solche Wirkung nichts besonders Auffallendes; denn zahlreiche Substanzen, welche den Herzmuskel oder dessen automatische Ganglien lähmen, wirken anfänglich als Reiz auf das Herz ein. Bekannt ist eine derartige Wirkung namentlich von den Kalisalzen, sowie von den Substanzen der Chloral- und Jodalgruppe[2]), und wir werden zeigen, dass auch bei den sehr intensiv muskellähmend wirkenden Kupferdoppelsalzen die Verhältnisse ganz analoge sind, so dass sich das Herz hierin nicht anders verhält als die Körpermuskeln. Wenn auch das Atropin vor der Lähmung vorübergehend erregend auf das Herz einwirkt, so braucht es sich dabei nicht einmal um eine specifische Alkaloidwirkung zu handeln; denn fast alle in Wasser leicht löslichen Substanzen wirken in dieser Hinsicht auf die verschiedensten Gewebe und auch auf das Herz, namentlich bei directer Application ein. Auf die sonstigen chemischen Eigenschaften der Substanz, auf die Zugehörigkeit zu den organischen oder anorganischen Körpern, kommt es dabei nicht an. Beob-

---

wenn man annimmt, dass jene nicht direct, sondern durch Vermittelung besonderer Ganglien mit den motorischen Centren in Verbindung stehen. Auffallend ist es immerhin, dass man von der einen Seite her die Existenz besonderer motorischer Centren, von der anderen Seite die der Hemmungscentren im Herzen bezweifelt hat. Schliesslich könnte man glauben, dass die im Herzen befindlichen Ganglien, deren Vorhandensein doch auch anatomisch sicher nachgewiesen ist, ganz überflüssige Gebilde seien.

1) vgl. Harnack, Dieses Archiv. Bd. II. S. 331. — Harnack u. Meyer, Bd. XII. S. 369.

2) vgl. Harnack u. Witkowski, Dieses Archiv. Bd. XI. S. 1.

achtungen, welche auf eine derartige Wirkung des Atropins schliessen lassen, machten z. B. Böhm (Atropin: Aconitin)[1]), Rossbach und Papilsky (Atropin: Blausäure)[2]), Panteleewa (Atropin: Chinin)[3]), Sydney Ringer (Atropin: Fliegenschwamm- und Jaborandiextract)[4]), Grasset und Amblard (Atropin: Emetin)[5]) u. A. — Fast in allen diesen Fällen handelte es sich um die Beobachtung, dass wenn lähmende Einflüsse sich auf das Herz geltend gemacht haben, das Atropin bisweilen wieder für kurze Zeit kräftigere Contractionen hervorzurufen vermag. Freilich wurde dabei in den meisten Fällen die Atropinlösung auf das in situ befindliche Herz direct aufgeträufelt. Sydney Ringer, welcher mit den oben genannten Extracten vorzugsweise an der Herzspitze experimentirte, schliesst in ähnlicher Weise, wie neuerdings Klug[6]), dass das Muscarin den Herzmuskel lähme, das Atropin denselben errege.

In neuester Zeit ist nun diese erregende Wirkung des Atropins in den Arbeiten von Luchsinger und seinen Schülern[7]) besonders betont worden: wenn das Herz durch lähmend wirkende Gifte zum Stillstande gebracht worden, so soll das Atropin, wofern die Erregbarkeit des Herzens noch nicht ganz vernichtet ist, für kurze Zeit wieder kräftigere Contractionen veranlassen. Es handelt sich also um die nämliche Beobachtung, welche von Seiten der oben erwähnten Autoren bei verschiedenen Versuchen gemacht worden war. Da das Atropin demnach auch „Lähmungsstillstände", wie Luchsinger dieselben bezeichnet, aufhebt, so erklärt Luchsinger die aus früheren Versuchen gezogenen Schlussfolgerungen, wobei das Atropin zur Ermittelung der Ursachen eines bestehenden Herzstillstandes verwendet wurde, für unrichtig oder doch unsicher. Um eine Einwirkung auf das Hemmungscentrum kann es sich nach Luchsinger bei dieser „erholenden" Wirkung des Atropins auf das Herz in keinem Falle handeln; denn in den nämlichen Arbeiten wird von Luchsinger

1) Böhm, Studien über Herzgifte. 1871. S. 31.

2) Rossbach u. Papilsky, Pharmakolog. Untersuch. Bd. II. S. 129.

3) Panteleewa, Medicin. Centralblatt. 1880. No. 29.

4) Sydney Ringer, Practitioner. XXVI. 1881. Jan. p. 5.

5) Grasset u. Amblard, Jahresber. f. d. ges. Med. 1881. S. 446.

6) Klug, Archiv für Physiologie. 1882. S. 37.

7) Luchsinger, Dieses Archiv. Bd. XIV. S. 370. — Petri, Beitrag z. Lehre von den Hemmungsapparaten des Herzens. Diss. Bern. 1880. — Olga Sokoloff, Physiolog. u. toxikolog. Studien am Herzen. Diss. Bern. 1881. — Da Luchsinger in der oben citirten Publication die Resultate der Arbeit von O. Sokoloff als die seinigen vertritt, so sei uns der Kürze halber gestattet, bei Besprechung dieser Arbeit nur Luchsinger's Namen zu citiren.

und seinen Schülern zugleich der Beweis zu führen gesucht, dass alle das Herz lähmenden Substanzen (Kupfer- und Zinksalze, Apomorphin u. s. w.) vorher schon das Hemmungscentrum des Herzens lähmen.

Auf Grund dieser vermeintlichen Resultate richtet sich Luchsinger ganz besonders gegen Versuche, welche der eine von uns gemeinsam mit Witkowski[1]) zur Erforschung der Physostigminwirkung angestellt hat, namentlich gegen eine bestimmte Versuchsanordnung, bei welcher der durch Physostigmin aufgehobene Muscarinstillstand durch Application einer muskellähmenden Substanz (am besten Kupfer) wieder herbeigeführt und schliesslich durch Atropin definitiv wieder aufgehoben wird. Die Absicht, welche dieser Versuchsanordnung zu Grunde lag, hat jedoch Luchsinger augenscheinlich nicht ganz richtig verstanden. Diese Absicht ist die folgende: Wenn das Physostigmin, wie es in hohem Grade wahrscheinlich ist, nur dadurch den Muscarinstillstand aufhebt, dass es den Herzmuskel reizt, so muss der Stillstand mit allen seinen Charakteristiken wieder eintreten, wofern es gelingt, diesen verstärkten Reiz wieder abzuschwächen und auf die normale Höhe zurückzuführen. Es handelte sich also keineswegs um Erforschung der Beziehungen zwischen Muscarin- und Kupferwirkung, die Schwierigkeiten des Versuches lagen auch nicht, wie Luchsinger verstanden hat, in einer Schwierigkeit der Wiederaufhebung des Muscarinstillstandes durch Atropin, sondern sie lagen darin, dass man es nicht recht in der Hand hat, die Kupferwirkung auf ein geringes Maass zu beschränken, dass die letztere vielmehr leicht zu stark wird. Durch die Untersuchungen von Schmiedeberg und Jordan[2]) war es aber lange vorher schon bekannt, dass alle lähmenden Einflüsse auf das Herz das Zustandekommen eines completen Muscarinstillstandes beeinträchtigen. Es war demnach auch bei dem in Rede stehenden Versuche zu befürchten, dass die Kupferwirkung rasch zu heftig werden könnte, dass demnach an Stelle des Muscarinstillstandes schwache Contractionen andauern würden bis zur schliesslichen Lähmung des Herzmuskels durch das Kupfer. In der That misslangen auf diese Weise einzelne Versuche, während andere vollkommen gelangen. In Bezug auf diese letzteren Versuche hält Luchsinger nun den Wiedereintritt des Muscarinstillstandes für einen durch die Kupferwirkung bedingten „Lähmungsstillstand“ des Herzens, da ja nach

1) Harnack und Witkowski, Dieses Archiv. Bd. V. S. 401.

2) Jordan, Dieses Archiv. Bd. VIII. S. 15.

seiner Meinung das Atropin jenen sowohl wie diesen in gleicher Weise aufheben soll. Luchsinger[1]) citirt jedoch den Satz aus der betreffenden Arbeit, auf den es hier ankommt, ungenau und erweckt dadurch den Anschein, als ob Harnack und Witkowski den Wiedereintritt des Muscarinstillstandes lediglich durch die Thatsache bewiesen, dass das Atropin den Stillstand aufzuheben vermag. Es heisst jedoch dort nicht nur, wie Luchsinger citirt, dass „das Atropin diesen Stillstand mit Leichtigkeit aufhebt", sondern weiter noch, „und dass während desselben jede mechanische Reizung des Herzmuskels eine Contraction auslöst".[2]) Die muskellähmenden Substanzen bringen zwar nicht selten das Herz zum Stillstand, ehe dessen Erregbarkeit vollkommen erloschen ist, aber es bestehen sehr augenfällige Unterschiede zwischen einem Muscarinstillstande und einer durch Kupfer u. s. w. bedingten Herzlähmung. Im letzteren Falle ist das Herz halb contrahirt, blutleer, der Ventrikel klein, blass und verfärbt, im ersteren Falle dagegen ist das Herz ausgedehnt, blutgefüllt und ungemein reizbar, so dass die geringste Berührung eine Contraction auslöst. Das durch die Kupferwirkung zum Stillstand gebrachte Herz ist zwar, wie schon erwähnt, häufig noch nicht völlig gelähmt, aber doch weit weniger reizbar als das muscarinisirte Herz. Schon aus diesen Gründen wird ein Sachverständiger die beiden Zustände des Herzens schwerlich verwechseln können, abgesehen davon, dass das Atropin sich, wie wir sehen werden, den beiden gegenüber ganz verschieden verhält. Es kommt noch hinzu, dass bei der Lähmung des Herzens immer der Ventrikel zuerst zur Ruhe kommt, was besonders scharf bei der Lähmung der automatischen Ganglien hervortritt.[3]) Durch das Muscarin werden dagegen die Vorhöfe zuerst zur Ruhe gebracht, ein Unterschied, den Luchsinger selbst hervorhebt.

Gegen den in Rede stehenden Versuch von Harnack und Witkowski führt Luchsinger aber ferner noch an, dass das Atropin in jenem Versuche die Vagi gar nicht mehr hätte lähmen können, da dieselben vorher bereits von Seiten des Kupfers gelähmt worden waren. Nach seinen Versuchen sollen ja die herzlähmenden Gifte zuvor die Vagi und dann erst das Herz lähmen. Wir werden unten auf diese Angabe Luchsinger's näher einzugehen und deren Richtigkeit zu prüfen haben; für jetzt nur noch so viel: in Bezug auf die Wirkungen des Physostigmins haben die Untersuchungen von

1) Luchsinger, Dieses Archiv. Bd. XIV. S. 372.
2) Harnack u. Witkowski, a. a. O. S. 419.
3) Harnack u. Witkowski, Dieses Archiv. Bd. XI. S. 1.

Harnack und Witkowski es wahrscheinlich gemacht, dass diese Substanz den Herzmuskel, wie die Muskeln überhaupt, in ganz eigenthümlicher Weise erregt.[1]) Es zeigte sich dabei auch, dass während der Physostigminwirkung die Vagusreizung unwirksam wird, und es liess sich der sichere Beweis dafür führen, dass es sich dabei nicht etwa um eine Lähmung der Vagi von Seiten des Physostigmins handle. Sobald nämlich nach dem Physostigmin ein Kupferdoppelsalz applicirt und dadurch der Reiz, unter dem das Herz arbeitete, wieder abgeschwächt wurde, stellte sich die Wirksamkeit der Vagusreizung sehr bald wieder ein, und von einer Lähmung des Vagus durch Kupfer war nicht die Rede. Wir haben also in diesem Versuche ein vollständiges Analogon zu der oben besprochenen Versuchsanordnung (Muscarin, Physostigmin, Kupfer). Die Resultate beider Versuche stimmen vollkommen überein und beweisen mit ziemlicher Sicherheit, dass das Herz durch Physostigmin erregt wird und dass die Vagi ihren Einfluss auf das unter verstärkter Energie arbeitende Herz zum grössten Theile einbüssen. Luchsinger selbst erkennt wohl an, dass mit der Thatsache der Wiederherstellung der Vaguswirkung durch Kupfer seine Anschauung nicht im Einklange steht. Da aber an jener Thatsache nicht zu zweifeln ist, so ist er genöthigt, diesem Versuche gegenüber, dessen Bedingungen doch im Wesentlichen die gleichen wie bei dem obigen Versuche sind, seine Anschauung zu modificiren und zu einer Annahme zu greifen, welche a priori wenig Wahrscheinlichkeit hat. Seiner Meinung nach soll das Kupfer am normalen Herzen zuerst den Vagus und dann erst das Herz selbst, an dem mit Physostigmin vergifteten, energischer arbeitenden Herzen dagegen zuerst den „motorischen Apparat“ und dann erst die Vagi lähmen.[2]) Es lässt sich jedoch leicht zeigen, dass diese Annahme unrichtig ist, dass das mit Physostigmin vergiftete Herz weit langsamer als das normale durch das Kupfer gelähmt wird. Ueberhaupt lassen sich noch manche andere Beispiele

1) Gegenüber dem Einwande von Luchsinger, es könne sich doch auch um eine Reizung der motorischen Ganglien des Herzens handeln, sei darauf aufmerksam gemacht, dass Harnack und Witkowski die directe Wirkung auf den Muskel lediglich als die wahrscheinlichere bezeichnen. So heisst es z. B. a. a. O. S. 422: „Es wäre denkbar, dass durch das Physostigmin die Contractilität des Muskels erhöht würde“, ferner S. 430: „Es ist denkbar, dass das Physostigmin die Muskelsubstanz selbst, das Guanidin die im Muskel gelegenen nervösen Elemente erregt“. — Die Schlussfolgerung ist also eine durchaus vorsichtige, obgleich sich die Erhöhung der Muskelcontractilität durch Versuche am Froschmuskel wirklich ergab.

2) vgl. O. Sokoloff, a. a. O. S. 25.

dafür anführen, dass die Erregbarkeit eines gereizten Organes weit langsamer und schwieriger von Seiten lähmender Einflüsse vernichtet wird als die eines normalen; so ist es z. B. sehr schwierig, ein Kaninchen, dessen Grosshirncentren durch Apomorphin gereizt sind, in eine Chloroformnarkose zu versetzen.

Ehe wir nun auf unsere eigenen Untersuchungen näher eingehen, liegt es uns noch ob, der Frage nachzugehen, wie weit die hauptsächlichsten Schlussfolgerungen, zu denen Luchsinger und seine Schüler auf Grund ihrer Versuche gelangen, durch die letzteren wirklich als bewiesen zu erachten sind. Es kann sich ja um richtige Thatsachen handeln, ohne dass ein zwingender Beweis für dieselben durch die Experimente geliefert wird. In der That lassen sich unserer Meinung nach gegen die angewandten Versuchsmethoden sehr wesentliche Einwände machen: in den meisten Versuchsreihen ist auf mögliche Fehlerquellen zu wenig Rücksicht und auch nicht genügend Bedacht darauf genommen worden, durch eine mannigfaltigere Modificirung der Versuchsanordnung die Resultate möglichst sicher zu stellen. Wir werden uns bemühen, diese unsere Ansicht in Bezug auf die beiden hauptsächlichsten Resultate, welche Luchsinger gewonnen zu haben glaubt, zu begründen.

Was zunächst die Annahme anlangt, dass das Atropin erregend auf das Herz einwirkt, so scheint uns für eine solche Wirkung noch kein genügender Beweis beigebracht zu sein, wenn auch an sich, wie schon oben bemerkt, die Annahme nichts Unwahrscheinliches hat. Die Versuche, welche eine Stütze für dieselbe bieten sollen, sind fast alle in gleicher Weise angestellt: nachdem das in situ befindliche Froschherz durch Application einer lähmenden Substanz zum Stillstand gebracht worden, ehe noch die Erregbarkeit des Herzens völlig vernichtet war, rief die directe Aufträufelung einer 1 proc. Atropinlösung auf das Herz wieder für kurze Zeit Contractionen hervor, während die Application der gewöhnlichen Kochsalzlösung erfolglos blieb.[1]) Die Thiere wurden vor diesen Versuchen durch Zerstörung des Centralnervensystems getödtet. Ferner zeigte sich, dass Herzen, welche durch Abtrennung des Sinus zum Stillstand gebracht waren, in der Salzlösung nicht schlugen, während die Atropinlösung[2]) wieder Contractionen hervorrief. Aus diesen

1) In einzelnen Versuchen ist die Atropinlösung zu 1 ‰ statt zu 1 % angegeben; es handelt sich hier wohl lediglich um einen Druckfehler, da im Texte immer nur von 1 % die Rede ist.

2) Bei diesen Versuchen, über welche nur wenige Worte bemerkt sind, ist in Betreff der Atropinmenge nichts angegeben.

Versuchen kann wohl schwerlich auf eine dem Atropin eigenthümliche erregende Wirkung geschlossen werden, d. h. es kann sich sehr wohl um eine Salzwirkung, nicht um eine specifische Alkaloidwirkung handeln. Viele anorganischen Salze wirken, wenn sie in 1 proc. Lösung direct auf das Herz gebracht werden, irritirend auf dasselbe ein, und dass die 1 proc. Atropinlösung stärker reizt, als die gewöhnliche, etwa $^1/_2$ proc. Kochsalzlösung, ist nichts weiter Auffallendes; ja selbst bei gleicher Concentration wird voraussichtlich das Alkaloidsalz stärker local reizen als das Kochsalz. Ueberhaupt verhalten sich die Alkaloide durchaus nicht indifferent in Betreff der localen Wirkung, es finden sich nur graduelle Unterschiede in Bezug auf die Stärke der Wirkung bei den einzelnen Substanzen. Jedenfalls handelt es sich bei dieser directen Application einer 1 proc. Atropinlösung um eine Menge von wenigstens einem oder einigen Milligrammen. Aus diesem Grunde entbehren auch die Einwände, welche Luchsinger gegen frühere Versuche macht, bei denen das Atropin zur Anwendung kam, jeder Grundlage. Wie schon oben erwähnt, findet die Lähmung der Hemmungscentren und die Aufhebung des Muscarinstillstandes bereits durch $^1/_{400}$ Mgrm. Atropin statt, und nirgends ist auch nur der geringste Beweis dafür geliefert, dass derartige Quantitäten bereits irgend einen erregenden Einfluss auf das Herz ausüben; die Mengen, welche nach Luchsinger's Versuchen das Herz erregen sollen, sind mindestens 400 mal so hoch. Keinem Sachverständigen wird es aber einfallen, wenn er entscheiden will, welche Ursachen einem diastolischen Herzstillstande zu Grunde liegen, eine 1 proc. Atropinlösung auf das Herz zu träufeln, sondern er wird in diesen Fällen stets einen kleinen Bruchtheil eines Milligrammes, und zwar subcutan appliciren. Schon das Einspritzen der Atropinlösung in die Bauchvene ist unter diesen Bedingungen höchst unzweckmässig.

Die Thatsache der Aufhebung des Muscarinstillstandes durch so minimale Atropinmengen spricht auch durchaus gegen die von Klug[1]), S. Ringer[2]), Löwit[3]), Gaskell[4]), Weinzweig[5]) u. A. geäusserte Annahme, dass die Ursache des Muscarinstillstandes in einer Lähmung des Herzens, die der Aufhebung durch Atropin in einer erregenden Einwirkung zu suchen sei. Wenn man sieht, wie der Stillstand stundenlang dauert und wie das Herz durch jene minimale Atropindosis nicht nur wieder in Thätigkeit versetzt wird, sondern ohne jede weitere Störung in durchaus

1) Klug, Archiv. f. Physiologie. 1882. S. 37.
2) S. Ringer, Practitioner. Bd. 26. 1881. p. 5.
3) Löwit, Pflüger's Archiv. Bd. 28. S. 312.
4) Gaskell, Journ. of physiol. Bd. III. No. 1.
5) Weinzweig, Archiv f. Physiol. 1882. S. 527.

normaler Weise fortschlägt, als ob seine Function nie gehemmt worden wäre, dann erscheint die Annahme, dass die erste Substanz lähmend, die zweite erregend gewirkt hat, als höchst unwahrscheinlich. Jedenfalls besitzen wir kein anderes Beispiel dafür, dass die lähmende Wirkung einer Substanz durch die erregende einer anderen so vollständig beseitigt wird, dass die Function sofort wieder eine normale wird und auch bleibt. Zudem lässt sich, wie wir sehen werden, von jenen kleinen Atropindosen überhaupt keine andere Wirkung nachweisen, als die Aufhebung des hemmenden Einflusses der Vagusfasern auf das Herz.[1]) Die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch das Physostigmin, welches doch sehr energisch erregend auf das Herz einwirkt, ist eine weit weniger vollständige, d. h. die Herzthätigkeit wird dadurch niemals eine so völlig normale, wie durch die Anwendung jener minimalen Atropindosis, welche einen erregenden Einfluss auf das Herz nicht ausübt. Es soll damit nicht gesagt sein, dass das Muscarin in grösseren Dosen nicht auch noch andere Wirkungen auf das Herz ausübt, was ja auch durch die Untersuchungen von Williams [2]) bereits wahrscheinlich geworden ist.

Als Ursachen eines eigentlichen diastolischen Stillstandes kommen, soweit bisher bekannt, überhaupt nur zwei Momente in Betracht: eine Erregung der Hemmungsnerven und eine Lähmung der automatischen Centren des Herzens, und zur Unterscheidung beider bildet die Anwendung einer kleinen Atropindosis ein vollkommen sicheres Mittel. Diejenigen Substanzen, welche die automatischen Centren des Herzens lähmen, beeinflussen den Herzmuskel erst viel

1) Die von S. Ringer und von Löwit ausgesprochene Ansicht, dass das Muscarin gewissermaassen aus seiner chemischen Verbindung mit den Bestandtheilen der Nervenzellen durch das Atropin verdrängt werde, beweist natürlich nichts in Bezug auf die Frage, auf welche Theile die Wirkung stattfindet und welcher Art dieselbe ist. Eine andere Vorstellung kann man sich überhaupt von dem Wesen der antagonistischen Wirkung zweier Substanzen nicht wohl machen. — Die Annahme von Gaskell, dass das Muscarin, ähnlich wie die Säuren, auf das Herz und die Gefässe erschlaffend wirke, ist wohl schwerlich richtig, da sich das Atropin dem durch die Säuren hervorgerufenen Herzstillstande gegenüber ganz anders verhält, als gegenüber dem Muscarinstillstande.

Löwit (a. a. O.)hat übrigens in seiner Arbeit einen nicht ungefährlichen Präcedenzfall dadurch geschaffen, dass er, anstatt die Reinheit des von ihm benutzten Muscarinpräparates durch eigene Prüfung zu erweisen, sich lediglich auf die Autorität und Versicherung des Lieferanten beruft. Wie gefährlich und unzulässig das ist, auch wenn es sich um die renommirtesten und tüchtigsten Firmen handelt, hat neuerdings Schmiedeberg erwiesen und betont. Nicht einmal dem Apotheker ist es gestattet, die Verantwortung in solchen Fällen von sich auf den Lieferanten, resp. Fabrikanten abzuwälzen, geschweige denn dem wissenschaftlichen Forscher.

Im Uebrigen wollen wir hier auf die Muscarinfrage, auf welche wir unsere Versuche zunächst nicht ausgedehnt haben, nicht näher eingehen.

2) Williams, Dieses Archiv. Bd. XIII. S. 1.

später, und dann ist auch das äussere Ansehen des Herzens ein ganz verändertes. Während des diastolischen Stillstandes aber ist der Herzmuskel nicht nur nicht beeinträchtigt, sondern vielmehr ungemein reizbar, so dass die geringsten Reize gewöhnlich eine Reihe von rhythmischen Contractionen hervorrufen.[1]) Daher lässt sich der Stillstand auch durch Physostigmin mit Sicherheit aufheben, während das Atropin unter den gleichen Bedingungen ohne Einfluss bleibt. Wahrscheinlich würde jedoch eine Aufträufelung von 1 proc. Atropinlösung auf das Herz auch hier als genügend kräftiger localer Reiz wirken, um Contractionen zu veranlassen.

In den Arbeiten von Luchsinger und seinen Schülern findet sich nun, wie schon erwähnt, die weitere Angabe, dass alle herzlähmend wirkenden Agentien zuvor die Hemmungscentren des Herzens lähmen. Als solche werden namentlich aufgeführt: Oxalsäure, Kupfer, Zink, Kali, Apomorphin, Chloral, Chloroform, Chinin, Gallensäuren, Baryt und Antimon. Es ist jedenfalls a priori schon auffallend, dass alle diese zum Theil so verschieden wirkenden Substanzen sich nach jener Richtung hin in so ganz gleicher Weise verhalten sollen. Luchsinger glaubt allerdings, dass auch die muskellähmenden Substanzen zuerst die automatischen Centren und dann erst das Herz selbst lähmen, allein das Verhalten des Herzens gegenüber dem Jodal einerseits, dem Kupfer andererseits ist doch ein verschiedenes, was sich besonders an frischen Sommertemporarien beobachten lässt. Es gelingt zwar nicht so selten, das Herz durch Kupfer zur Ruhe zu bringen, ehe die Muskelerregbarkeit ganz vernichtet ist, aber ein eigentlicher diastolischer Stillstand tritt dabei nicht ein, und die Erregbarkeit des Herzmuskels ist dann immer schon abgeschwächt. Viele von den oben genannten Substanzen sind früher schon wiederholentlich untersucht worden, und man hat dabei nicht selten auch die Beobachtung gemacht, dass die Wirksamkeit der Vagusreizung vor Eintritt der Herzlähmung keineswegs aufhörte. Das positive Resultat will jedoch in diesem Falle wohl mehr als das negative besagen. In der Arbeit von Petri wird zum Beweise jener Angabe die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch die genannten Substanzen zu benutzen versucht. Diese Versuche sind jedoch unbrauchbar, weil das verwendete Muscarinpräparat unrein gewesen, indem es, wie Schmiedeberg gezeigt hat, eine atropinähnlich wirkende Base beigemengt enthielt. Allein auch abgesehen

1) Die gleichen Verhältnisse sind neuerdings auch für die Wirkungen des Aethers von Kronecker (Archiv f. Physiol. 1881. S. 354) beobachtet worden.

davon wäre die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch jene Substanzen für sich allein kein genügender Beweis, da ja seit längerer Zeit bereits bekannt ist, dass alle herzlähmenden Einflüsse die Vollständigkeit des Muscarinstillstandes sehr wesentlich beeinträchtigen.[1]) In der Arbeit von Luchsinger und O. Sokoloff wird der Beweis auf die eintretende Erfolglosigkeit der Vagusreizung gestützt: in den betreffenden Versuchen begnügen sich die Verff. auffallender Weise nicht mit der vorherigen Durchschneidung der Vagi, sondern in allen Fällen wird das Thier vor Beginn des Versuches durch Zerstörung des Centralnervensystems getödtet. Ob die Verff. sich bemüht haben, den sehr bedeutenden Blutverlust, welchen der Frosch hierbei erleidet, nur irgendwie einzuschränken, darüber finden sich keine Angaben; dass dieses Moment aber die Erregbarkeit der Vagi sehr wesentlich zu beeinflussen im Stande ist, haben die Verff. wohl nicht für möglich erachtet. Wir kommen unten auf Grund unserer eigenen Versuche eingehender auf diese Frage zurück: hier sei nur noch bemerkt, dass bei den Versuchen, welche Luchsinger und O. Sokoloff in angegebener Weise ausgeführt haben, die Erregbarkeit der Vagi bald nach der directen Injection des Giftes in das Herz schwand, dagegen nicht selten wieder eintrat, wenn das Herz mit Kochsalzlösung durchspült wurde.

Wenn übrigens Luchsinger wiederholentlich betont, dass die Kupfer- und Zinkdoppelsalze nicht nur muskellähmend wirken, so übersieht er dabei, dass der eine von uns schon in seiner ersten Arbeit über diesen Gegenstand[2]) gezeigt hat, dass beide Agentien bei Kalt- und Warmblütern anfänglich sehr heftige fibrilläre Zuckungen verursachen, also entweder den Muskel oder die Nervenendigungen (nach Art des Guanidins u. s. w.) zuvor erregen. Auch in einer späteren Publication betont Luchsinger[3]) diese Thatsache ganz besonders und entscheidet sich für eine Erregung der motorischen Nervenendapparate, ohne zu erwähnen, dass diese Beobachtung schon lange vor ihm gemacht worden ist. Wenn Luchsinger[4]) meint: „Was hätte dann wohl Harnack gesagt, wenn wir seine muskellähmenden Agentien mit einem Male als Reizmittel des

1) Luchsinger irrt sich, wenn er meint, dass der eine von uns bei seinen Untersuchungen über das Ditaïn den Beweis für die vaguslähmende Wirkung ebenfalls nur auf die Aufhebung des Muscarinstillstandes gestützt habe (vergl. dieses Archiv. Bd. VII. S. 137 ff.).

2) Harnack, Dieses Archiv. Bd. III. S. 46.

3) Luchsinger, Pflüger's Archiv. Bd. 28. S. 80.

4) Luchsinger, Dieses Archiv. Bd. XIV. S. 373.

Herzens proclamirt hätten", so liegt darin nichts Erschreckendes für uns, weil uns eben die betreffende Wirkung in Bezug auf die Körpermuskeln schon lange bekannt war. Dass übrigens, wie wir zeigen werden, die Verhältnisse am Herzen ganz analoge sind, dafür hat Luchsinger zunächst keinen Beweis beigebracht, vielmehr die Kupfersalze auch für ein vaguslähmendes Mittel erklärt. Erst in der oben erwähnten späteren Publication theilt er mit, dass die abgeschnittene Herzspitze in einer Kupferlösung wieder Contractionen auszuführen beginne. Uebrigens hat der eine von uns später bei seinen Versuchen mit dem Kupferalbuminate[1]) gezeigt, dass bei Einführung dieser Verbindung in den Magen von Kaninchen, also bei langsamem Eintritte der Wirkung, Erscheinungen auftreten, welche mit dem Bilde der Apomorphinwirkung völlig übereinstimmen und auf eine Erregung von Grosshirncentren schliessen lassen. Unter anderen Bedingungen tritt die Lähmung der willkürlichen Muskeln durch das Kupfer zu rasch ein, als dass sich die Folgen einer Erregung des centralen Nervensystems noch geltend machen könnten.

II. Eigene Untersuchungen.

Unsere eigenen Untersuchungen haben wir zum weitaus grössten Theile am isolirten Froschherzen ausgeführt. Abgesehen von den Vortheilen, welche die objective graphische Darstellung der Herzthätigkeit und ihrer Veränderungen bietet, gelingt es auch viel leichter, die Bedingungen, unter denen sich das Froschherz befindet, während der Dauer des Versuches möglichst unverändert zu erhalten, so dass sich der Einfluss des einen, zur Zeit neu eingeführten Factors mit grösserer Sicherheit feststellen lässt, weil Fehlerquellen leichter vermieden werden können. Die Fragen, welche wir uns dabei gestellt haben, ergeben sich zum grössten Theile schon aus den in der Einleitung behandelten Gesichtspunkten. Absichtlich haben wir es vermieden, unsere Untersuchungen von vorneherein auf eine zu grosse Zahl von Substanzen auszudehnen; wir haben daher namentlich die Wirkungen des Atropins und der Kupfersalze untersucht, erstere besonders im Vergleich mit der Physostigminwirkung, wobei wir auch das Jodal als Mittel zum Zweck benutzt haben. In Bezug auf das Atropin stellten wir die Frage, ob sich eine erregende Wirkung dieser Substanz, und zwar sowohl auf das normale als auch auf das gelähmte Herz nachweisen lässt, welcher Art diese Wirkung ist, nach welchen Dosen sie eintritt und wie sie sich zur bekannten,

1) vgl. Harnack, Dieses Archiv. Bd. IX. S. 162.

specifischen Wirkung des Physostigmins verhält. In Bezug auf die Kupfersalze suchten wir die Frage zu entscheiden, ob sich auch am Herzen, wie an den Körpermuskeln, vor der Lähmung eine Reizung des Muskels constatiren lässt, und ob durch das Kupfer die Vagusendigungen früher als der Herzmuskel gelähmt werden. Endlich suchten wir noch den Einfluss zu ermitteln, welchen der mit der Zerstörung des Centralnervensystems verbundene Blutverlust auf die Wirksamkeit der Vagusreizung beim Frosche ausübt, und stellten auch Versuche darüber an, wie weit der Effect der Vagusreizung durch Steigerung des Druckes, unter welchem das Herz arbeitet, geändert wird.

Was die von uns gewählte Methode der Untersuchung anlangt, so waren wir nicht im Zweifel darüber, dass der von Williams[1]) angegebene Apparat (No. I), den wir im Wesentlichen in gleicher Weise herstellten, allen Anforderungen am besten entsprach und zur Ausführung von Blutdruckversuchen am isolirten Froschherzen am meisten geeignet sei. Wir haben mit diesem Apparat zwei verschiedene Versuchsreihen ausgeführt, die eine am Herzen allein, die andere mit Hülfe einer Combination des Williams'schen Apparates mit dem Coats'schen Herz-Vaguspräparate, welche bisher noch nicht benutzt worden ist, aber ohne Frage noch bedeutendere Vortheile bietet.

In Betreff des Williams'schen Apparates ist eine Beschreibung überflüssig, wir können auf die Publication von Williams und die derselben beigegebene Tafel I (Fig. 1) verweisen. Als Blutreservoir benutzten wir an Stelle der Mariotte'schen Flasche einen birnförmigen Scheidetrichter mit Glashahn, aus welchem der Abfluss leichter von Statten geht. Bei der ersten Versuchsreihe wurde das isolirte Herz, nachdem die nöthigen Unterbindungen ausgeführt waren, durch eine Kronecker'sche Doppelcanüle, welche mittelst eines passenden Ansatzstückes durch die Aorta in den Ventrikel eingebunden war, mit dem Apparate in Verbindung gesetzt. Bei der zweiten Versuchsreihe war zwischen dem Blut-zuführenden und -abführenden Theile des Apparates das Herz-Vaguspräparat eingeschaltet. Die Vorbereitung des Herzens geschah zu diesem Zweck in folgender Weise: Nachdem unter Conservirung eines grossen Hautlappens zur späteren Bedeckung des Herzens das letztere freigelegt war, wurden die Vagi aufgesucht und auf ihre Erregbarkeit geprüft. Sodann wurde das Centralnervensystem zerstört, das Thier quer unterhalb der Leber durch-

---

1) Williams, Dieses Archiv. Bd. XIII. S. 2. — Unseres Wissens ist der Apparat später nur noch von H. Meyer (dieses Archiv. Bd. XIV. S. 313), sowie von Karewski (Ueber den Einfluss einiger Herzgifte auf den Herzmuskel des Frosches. Diss. Berlin. 1881 und Zeitschr. f. klin. Medic. 1882. Bd. V. S. 435) benutzt worden.

schnitten, der Herzbeutel geöffnet und darauf der eine Aortenast, die Pericardialbrücke an der hinteren Herzwand und die beiden Jugularvenen unterbunden. Sodann wurde je eine Glascanüle durch die untere Hohlvene in den Vorhof und durch die Aorta in den Ventrikel eingebunden, die Leber nebst allen Eingeweiden entfernt und das Präparat durch eine weite, an beiden Enden ausgezogene Glasröhre, welche durch Schlund und Magen gestossen wurde, gespannt. Die Canülen wurden durch Ligaturen in ihrer Lage befestigt; die Reizung der isolirten Vagi geschah in einfacher Weise durch daruntergeschobene Elektroden. Nachdem das Präparat mit Hülfe des kurzen Glasröhrenstückes an einem Stativ eingeklemmt worden, wurden die Venencanüle mit dem Blut-zuführenden, die Aortencanüle mit dem -abführenden Theile des Apparates durch Schlauchstücke verbunden; letzterer theilt sich bekanntlich in zwei Aeste, von denen der eine mit dem Manometer verbunden ist, während der andere zur Regulirung des Blutabflusses dient. Schliesst man diesen letzteren vermittelst einer Klemmschraube vollkommen ab, so lässt sich bekanntlich der sogenannte Maximaldruck messen, der einen Maassstab für die Leistungsfähigkeit des Herzens abgibt. Der Schwimmer des kleinen Quecksilbermanometers bestand aus einem Glasfaden, an welchem unten eine kleine Glaskugel angeschmolzen und oben die mit Carminlösung gefüllte Glasfeder befestigt war. Die Feder übertrug die Schwankungen des Quecksilbers auf die Fläche eines Trommelkymographions neuester Construction, an welchem eine Vorrichtung für endlose Papierabwicklung angebracht war. Eine zweite Feder schrieb die Abscisse an und gab zugleich, mit einer Secundenuhr in Verbindung gesetzt, zum Zweck der Zeitmessung alle 10 Secunden einen kleinen Ausschlag. Als Inductionsapparat benutzten wir einen neu construirten Stöhrer'schen Schlittenapparat, der zu physiologischen Zwecken manche Vortheile vor dem Du Bois'schen Apparate bietet. Namentlich geschieht die Vertauschung des secundären mit dem primären Strome und des Inductionsstromes mit einzelnen Inductionsschlägen ohne jede Verschraubung der Drahtenden, lediglich durch Verstellung resp. Handhabung von zwei kleinen Schlüsseln. Die Distanz, um welche die beiden Rollen sich gegen einander verschieben lassen, beträgt nur 13 Ctm.; zur weiteren Abschwächung des Stromes dient eine Messinghülse, welche mehr oder weniger weit auf die primäre Rolle geschoben wird.

Das Blut, welches durch das Herz geleitet wurde, bestand aus frisch entleertem defibrinirtem Kaninchenblut, mit der doppelten Menge 0,5proc. Kochsalzlösung verdünnt. Die Verbindung mit dem Manometer wurde erst bewerkstelligt, nachdem der ganze Apparat mit Blut gefüllt und die Luft aus demselben ausgetrieben war. Dann geschah durch Einstellung der Klemmschraube die Regulirung der Ausflussgeschwindigkeit, die nun während des Versuches die gleiche blieb, mit Ausnahme der Fälle, wo durch Erweiterung der Oeffnung der Druck absichtlich erniedrigt wurde. Die Strömung des Blutes im Apparate geschieht durchaus nicht nur in Folge des Druckes der Flüssigkeitssäule, sondern das Herz selbst schafft durch seine Thätigkeit das Blut vorwärts. Sowie das Herz zum Stillstand kommt, wird die Ausflussgeschwindigkeit ungemein verringert. Die Vorzüge vor der Coats'schen Versuchsanordnung bestehen namentlich

darin, dass das Herz in Folge der eingeschalteten Ventile continuirlich und nicht periodisch durchströmt wird, dass sich die Versuchsbedingungen, der mittlere Druck u. s. w. gleich bleiben und dass auch der Maximaldruck gemessen werden kann.

Bei der ersten Versuchsreihe befindet sich das an der Doppelcanüle hängende Herz in einem mit der gleichen Blutmischung gefüllten Tiegel und die zu prüfende Substanz wird diesem Blute, welches das Herz umgibt, beigemischt; bei der zweiten Versuchsreihe (Herz-Vaguspräparat) dagegen wird das Herz durch Bedeckung mit einem Hautlappen vor Verdunstung geschützt und die Substanz dem durchzuleitenden Blute zugesetzt. Im letzteren Falle sind geringere Dosen erforderlich und die Wirkung tritt weit rascher ein. — Die angewandten Mengen der wirksamen Substanzen haben wir auf 50 C.-Ctm. Blutflüssigkeit berechnet und in Mgrm. angegeben. — Bei denjenigen Versuchen, in welchen zwei oder mehrere wirksame Substanzen nach einander zur Anwendung kamen, wurde die zweite stets der Blutmischung, welche bereits die erste enthielt, zugesetzt, da ja sonst die Versuchsbedingungen bei Einführung der zweiten Substanz noch eine weitere Abänderung erfahren hätten.

Wir theilen nunmehr, um mit Protokollen nicht allzu sehr zu überhäufen, die wichtigsten von unseren Versuchen und auf der beigegebenen Tafel (IV) eine Reihe von Curvenabschnitten, welche die hauptsächlichsten Resultate in sich schliessen, mit. Wir benutzten ausschliesslich frische Sommerfrösche, doch war die Mehrzahl der Thiere recht klein, womit natürlich auch die normale Höhe der Einzelcurve in Zusammenhang steht.

Diejenigen Versuche, welche mit der Combination des Williams'schen Apparates und des Herz-Vaguspräparates angestellt wurden, sind mit H.-V. bezeichnet. Wo über die Froschart nichts bemerkt ist, sind stets Temporariaherzen zu verstehen. Die Pulszahlen beziehen sich immer auf einen Zeitraum von 30 Secunden; die Vagusreizung ist mit V.-R. bezeichnet. Wo nicht das Gegentheil angegeben, blieb die Stärke des Reizes während der Versuchsdauer die gleiche. Diejenigen Fälle, wo während des Versuches der mittlere Druck durch Erweiterung der Ausflussöffnung absichtlich erniedrigt wurde, sind ausdrücklich bezeichnet. Die Abscisse, von welcher aus der mittlere und maximale Druck gemessen wurden, entspricht der Gleichgewichtsstellung des Quecksilbers im Manometer, bevor das letztere mit dem Apparate in Verbindung gesetzt wurde. Veränderungen in der Höhe der einzelnen Pulscurven sind unter der Columne „Bemerkungen" registrirt. Auf die Angabe der absoluten Zeit haben wir verzichtet, dagegen die Pausen während der Versuchsdauer jedesmal notirt.

Schliesslich sei noch auf eine Eigenthümlichkeit der Versuchsanordnung mit dem Williams'schen Apparate hingewiesen: der Druck

im Manometer nimmt stets etwas langsamer ab, als der Abschwächung der Herzenergie entspricht. Es kann daher zeitweilig der mittlere Druck noch relativ hoch erscheinen, während die Lähmung des Herzens schon begonnen hat, was sich dann in der Abnahme der Curvenhöhe und in der Verringerung des Maximaldruckes kundgibt. War der Druck durch eine Erregung des Herzens zuvor gesteigert und wird er dann in Folge einer lähmenden Wirkung allmählich erniedrigt, so kann er zeitweilig noch über dem normalen stehen, während die Energie des Herzens bereits geringer als die normale ist. Uebrigens findet die Ausgleichung bald statt (vgl. z. B. Versuch XIV).

I. Versuch.

	Pulse in 30″.		Mittl. Druck.	Maxim. Dr.	Bemerkungen.
	20.	20.	—	35.	
	21.	21.	—	—	
	21½.	21½.	—	—	
	22.	22.	24.	—	
Atropin	22.	22.	22.	32.	
(2 M.:50)	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	1 Minute Pause.
	22½.	22½.	—	31.	
	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	1½ Minuten Pause.
	23½.	24.	—	—	
	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	3 Minuten Pause.
	25.	—	—	32.	
	25.	25.	21.	—	Curvenhöhe 1 Mm.
Atropin	25.	—	—	—	
(10 M.:50)	25.	22½.	—	35.	
	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	2 Minuten Pause.
	18½.	—	—	—	
	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	4 Minuten Pause.
	18.	18.	19.	—	
	18½.	18½.	—	35.	Curvenhöhe 1½ Mm.

II. Versuch.

	Pulse in 30″.		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
	20.	—	26.	—	46.	
	19½.	21.	25.	25.	—	
	20.	19.	25.	26.	47.	Curvenhöhe 2¼ Mm.
	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	2 Minuten Pause.
	19½.	19.	26.	27.	—	
	19.	—	27.	—	—	
Atropin	20.	19½.	25.	—	—	
(20 M.:50).	19.	19.	26.	26.	—	
	19.	18½.	26.	26.	—	
	18.	18.	26.	25.	46.	Curvenhöhe 2 Mm.

Pulse in 30″.		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
. . . . .	. . .	. . .	. . .	. . .	3 Minuten Pause.
17.	16½.	25.	26.	—	
16½.	16½.	26.	25.	—	
16.	16.	25.	26.	—	Curvenhöhe 2 Mm.
. . . . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1 Minute Pause.
16½.	16.	26.	—	—	
16½.	16.	—	—	—	
. . . . .	. . .	. . .	. . .	. . .	3 Minuten Pause.
14½.	14.	—	—	—	Druck absichtlich erniedrigt.
13½.	13.	—	—	—	Curvenhöhe 2 Mm.
12½.	13.	—	—	—	

Von da ab werden die Contractionen allmählich immer kleiner, bei ganz erniedrigtem Druck eben noch sichtbar, bald jedoch verschwinden sie gänzlich.

III. Versuch (H.-V.).

	Pulse in 30″.		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
	31.	30.	18.	18.	57.	
	. . . . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1 Minute Pause.
	28½.	28½.	21.	21.	—	
	. . . . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1 Minute Pause.
	28.	28.	21.	21.	—	Curvenhöhe 2½ Mm.
	28½.	—	21.	—	—	
	. . . . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1 Minute Pause.
	30.	—	22.	—	—	
Atropin	30½.	31.	22.	22.	—	
(5 M.:50).	31.	32.	23.	23.	—	
	31.	—	22.	—	—	
	. . . . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1 Minute Pause.
	28½.	28½.	23.	23.	—	
	28.	28.	23.	22.	—	Curvenhöhe 2 Mm.
	28½.	—	23.	—	—	
	. . . . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1 Minute Pause.
	23½.	23½.	23.	23.	—	
	24.	—	23.	—	—	
Wieder	24.	—	23.	—	—	
normales	24.	24.	24.	25.	—	
Blut.	24.	—	26.	—	58.	
	. . . . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1 Minute Pause.
	28.	28½.	26.	26.	—	
	28½.	28½.	27.	27.	—	
Atropin	28½.	28½.	26.	28.	—	
(40 M.:50)	22.	13½.	22.	20.	—	
	15.	—	18.	—	40.	
	12.	15.	16.	15.	—	
	12.	—	15.	—	—	

Curven kaum mehr sichtbar, gleich darauf Stillstand.

IV. Versuch.

	Pulse in 30".		Mittlerer Druck.		Bemerkungen.
	30½.	30½.	—		
	30.	30.	—		
	30.	30.	—		
	. . . . .		. . . . .		3 Minuten Pause.
	30.	30.	9.	9.	
	30.	—	9.	—	
	. . . . .		. . . . .		2 Minuten Pause.
	29½.	30.	9.	9.	
	29½.	—	10.	—	
Atropin	30.	31.	—	—	
(10 M.:50).	31.	30½.	—	—	
	30½.	30½.	12.	12.	
	30½.	30.	13.	13.	
	. . . . .		. . . . .		4 Minuten Pause.
	29½.	29½.	13.	14.	
	30.	30.	12.	12.	
	29½.	30.	11.	12.	
Atropin	. . . . .		. . . . .		3 Minuten Pause.
(20 M.:50).	30½.	—	14.	—	
	. . . . .		. . . . .		9 Minuten Pause.
	29½.	29.	14.	15.	
	30.	29½.	18.	17.	
	. . . . .		. . . . .		1 Minute Pause.
	29½.	—.	18.	—	Curvenhöhe hat abgenommen.
Physo-	29½.	—	18.	—	
stigmin	. . . . .		. . . . .		1 Minute Pause.
(10 M.:50).	29.	—	19.	—	
	. . . . .		. . . . .		3 Minuten Pause.
	29.	—	23.	—	
	. . . . .		. . . . .		½ Minute Pause.
	29½.	—	29.	—	
	. . . . .		. . . . .		½ Minute Pause.
	29.	—	30.	—	

Ungemein starke Contraction des Ventrikels, fast systolischer Stillstand.

V. Versuch.

Pulse in 30".		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
31½.	32.	—	—	—	
31½.	—	—	—	—	
30½.	—	—	—	—	
. . . . .		. . . . .		. . .	2 Minuten Pause.
31½.	31.	40.	40.	—	
31.	31.	39.	39.	—	
. . . . .		. . . . .		. . .	3 Minuten Pause.
30.	30.	40.	39.	—	
30.	—	39.	—	—	

	Pulse in 30''.		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
……						2 Minuten Pause.
	30.	—	39.	—	58.	
	31.	31½.	40.	40.	—	
	31.	—	40.	—	—	
Atropin	31½.	—	40.	—	56.	
(20 M.:50). ……						3 Minuten Pause
	27½.	27.	40.	40.	—	
	27.	—	40.	—	—	
……						1 Minute Pause.
	26½.	—	40.	—	54.	
……						2 Minuten Pause.
	26.	26.	39.	39.	52.	
……						Druck absichtlich vermindert.
	27.	27.	27.	28.	—	
	27.	27.	28.	27.	—	
Physo- ……						3 Minuten Pause.
stigmin	27.	—	33.	—	—	
(15 M.:50). ……						4 Minuten Pause.
	26½.	—	33.	—	—	
……						1 Minute Pause.
	26.	26.	34.	33.	—	
……						1 Minute Pause.
	25½.	25½.	38.	39.	52.	
	25.	25.	39.	39.	—	

Sehr starke Contraction des Ventrikels, Curven ganz klein.

VI. Versuch. (Das Herz befindet sich in der Blutmischung mit 3,7 proc. Jodal).

	Pulse in 30''.		Mittlerer Druck.		Bemerkungen.
	26.	26.	17.	18.	
	26½.	—	19.	—	
……					Immer Pausen von 3 Min.
	27.	27½.	23.	24.	
	28.	—	25.	—	
……					do.
	29.	—	26.	—	
……					do.
	28.	27½.	27.	26.	
……					do.
	29.	—	26.	—	
……					do.
	29.	29.	26.	26.	
……					do.
	29.	—	24.	—	
……					do.
	30.	—	22.	—	
	30.	—	22.	—	

Pulse in 30".		Mittlerer Druck.		Bemerkungen.
. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	Immer Pausen von 3 Min.
30.	—	20.	—	
. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	do.
29½.	—	20.	—	
. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	do.
29.	—	17.	—	
. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	do.
28.	—	16.	—	
. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	do.

Es beginnt das Stadium der Unregelmässigkeit: dazwischen grosse langsame Pulse, dann wieder eine Zeit lang kleine regelmässige.

26.	26.	15.	—

Wieder Unregelmässigkeit, und von da ab nach etwa 6 Minuten Stillstand des Ventrikels, während die Vorhöfe noch schlagen.

Atropin (40 M.:50). — Es gelingt nicht den Stillstand wieder aufzuheben; nachdem der letztere bereits etwa ½ Stunde gedauert, gelingt es durch Physostigmin noch kleine, wenn auch unregelmässige Ventrikelcontractionen hervorzurufen.

VII. Versuch.

	Pulse in 30".		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
	29½.	—	34.	—	50.	
Blut mit	29½.	30.	42.	43.	—	
3 proc.	30½.	31.	45.	—	—	
Jodal.	31.	31.	45.	—	—	
	31½.	—	44.	—	—	
	31½.	31½.	—	—	—	
	31.	31.	—	—	—	
	31.	31½.	—	—	—	
	. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	5 Minuten Pause.
	31½.	31½.	—	—	48.	
	. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	10 Minuten Pause.
	25.	—	43.	—	—	

Es beginnt das Stadium der Unregelmässigkeit: auf 2 oder 3 kleine Contractionen kommt eine höhere.

	24½.	25.	—	—	—
	26.	26.	40.	—	—
	26.	25.	—	—	—

Stillstand des Ventrikels, Vorhöfe schlagen noch.

	—	—	23.	—	—

Physostigmin (15 M.:50). — Etwa nach 5 Minuten beginnen wieder deutliche Ventrikelcontractionen.

	19½.	—	—	—	—
	19½.	19½.	31.	—	—
	19½.	19.	—	—	—
	19.	—	—	—	40.

Aus den obigen Versuchen ergibt sich zunächst ein Bild von der Wirkung des Atropins auf das normale Herz, für sich allein und im Vergleich mit der Physostigminwirkung. Es stellt sich dabei heraus, dass kleinere Atropindosen (2—5 Mgrm., stets auf 50 C.-Ctm. Blutmischung bezogen) in keiner Weise erregend wirken, sondern meist nur die Frequenz der Herzcontractionen ein wenig erhöhen. Bisweilen zeigt sich sogar schon eine gewisse Abschwächung der Herzaction, so dass die erneute Durchleitung normalen Blutes dann einen erholenden Einfluss ausübt (Versuch III). Grössere Dosen (10—20 Mgrm.) verlangsamen meist die Herzaction und führen allmählich zur Lähmung; noch grössere Dosen wirken, wenn sie dem durchgeleiteten Blute zugesetzt werden, sehr rasch lähmend. Vor der Lähmung zeigt sich nach Anwendung jener grösseren Dosen bisweilen eine gewisse erregende Wirkung, indem die Höhe der einzelnen Curven und der mittlere Druck allmählich etwas gesteigert werden; der Maximaldruck wird jedoch niemals über den normalen erhöht. Diese Wirkung ist jedoch eine schwache und dabei durchaus keine constante; sie fehlt bisweilen auch in solchen Fällen, wo die Lähmung gar nicht so schnell eintritt. Wir haben uns davon überzeugt, dass bei unserer Versuchsanordnung $^{1}/_{50}$ Mgrm. Atropin (auf 50 C.-Ctm. Blut) mit Sicherheit die Vagusendigungen lähmt; noch kleinere Mengen haben wir nicht anzuwenden versucht. Die Dosen, welche bisweilen Veränderungen der Herzthätigkeit hervorrufen, die auf eine schwach erregende Wirkung des Atropins schliessen lassen, sind demnach mindestens 400—500 mal so hoch. — Das Physostigmin steigert in kleineren Dosen weit rascher und energischer den mittleren Druck, und dabei muss noch berücksichtigt werden, dass das Physostigmin in quantitativer Hinsicht unvergleichlich viel schwächer auf den Frosch einwirkt als das Atropin; man braucht beim Frosche, um überhaupt eine Wirkung hervorzurufen, die gleichen oder sogar höhere Dosen Physostigmin, wie bei einem grossen Säugethiere. — Dem Jodalstillstand gegenüber bleibt das Atropin wirkungslos (Versuch VI), während das Physostigmin denselben in weit kleineren Mengen mit Sicherheit aufhebt. Dabei bestätigt sich auch, dass das Jodal, von dem freilich relativ grosse Dosen erforderlich sind, vor der Lähmung als energischer Reiz auf das Herz einwirkt. — Die folgenden Versuche zeigen nun die Wirkung des Atropins, resp. Physostigmins auf das mit Kupfer[1]) vergifteten

1) Die Anwendung geschah in Form einer neutralen Lösung von weinsaurem Kupferoxydnatrium; die Dosen sind auf CuO berechnet.

giftete Herz, wobei sich auch in Bezug auf die Kupferwirkung verschiedene Thatsachen ergeben.

VIII. Versuch.

	Pulse in 30″.		Mittlerer Druck.		Bemerkungen.
	20.	—	—	—	
	20.	20.	—	—	
	20.	19½.	13.	—	
Kupfer	20½.	21.	13.	—	
(20 M.:50).	. . . .				1 Minute Pause.
	19.	19.	20.	21.	
	19.	—	22.	—	
	18.	18.	23.	24.	
	18.	18.	24.	24.	
	18.	17½.	—	—	
	17½.	17.	—	—	
	17.	—	—	—	
	17½.	17.	20.	19.	
Kupfer	. . . .				Einige Minuten Pause.
(20 M.:50).	16½.	—	2.	—	
Atropin	16½.	16½.	1.	1.	
(1/12 M.:50).	Curven werden bald so niedrig, dass nicht mehr zählbar. Uebergang in völlige Lähmung.				

IX. Versuch.

	Pulse in 30″.		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
	8.	—	16.	—	58.	
	8½.	8½.	18.	—	—	
	9.	—	—	—	57.	
	9½.	—	18.	—	—	
Kupfer	9½.	—	18.	—	—	
(50 M.:50).	9½.	10.	18.	19.	—	
	—	—	—	—	52.	
	11.	11.	19.	20.	—	
	11½.	11½.	20.	19.	—	
	11½.	—	20.	—	—	
	Pause. Pulse von da ab so schwach, dass die Curven nicht mehr sichtbar.					
	—	—	—	—	23.	
Atropin (1/5 M.:50).	In Pausen von je 5 Minuten wird der Maximaldruck gemessen.					
	—	—	—	—	17.	
	—	—	—	—	16.	
Atropin (2½ M.:50).	Sowie das Herz aus dem Blute herausgenommen wird, so dass die Luft darauf einwirkt, treten deutlich sichtbare Contractionen auf, die das Manometer aufzeichnet.					
	—	—	—	—	16.	

Das Herz, wieder an die Luft gebracht, macht in 30″ 10½ Schläge; sowie es in das Blut taucht, hören die Contractionen auf; allmählich Absinken auf die Abscisse.

X. Versuch.

	Pulse in 30″.		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
	11½.	—	—	—	—	
	10½.	10½.	26.	26.	56.	Curvenhöhe 4½ Mm.
	11.	—	26.	—	—	
Kupfer	11.	11.	26.	27.	—	
(5 M.: 50).	11.	11½.	28.	27.	55.	Curvenhöhe 4½ Mm.
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	2 Minuten Pause.
	11.	10½.	30.	30.	—	
	10½.	10½.	30.	30.	—	Curvenhöhe 3½ Mm.
	10½.	10½.	30.	30.	—	
	10½.	—	30.	—	—	Curvenhöhe 3½ Mm.
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	3 Minuten Pause.
	10½.	—	30.	—	—	
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1½ Minuten Pause.
	10.	10½.	28.	28.	—	
Kupfer	10½.	10.	29.	29.	—	
(20 M.: 50).	10½.	10½.	29.	29.	—	
	10½.	10½.	28.	28.	—	
	10½.	10.	28.	27.	—	
	10.	—	27.	—	—	
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	4 Minuten Pause.
	10.	10.	27.	27.	—	
	10.	10.	26.	27.	—	
	10.	10.	26.	27.	—	
	10½.	10½.	27.	27.	—	
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	4 Minuten Pause.
	11½.	—	25.	—	—	Curvenhöhe 3½ Mm.
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	3½ Minuten Pause.
	14.	14½.	24.	24.	—	
	14½.	14½.	24.	24.	—	Curvenhöhe 2½ Mm.
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	6 Minuten Pause.
	15½.	15½.	22.	22.	—	Curvenhöhe 2 Mm.
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	5 Minuten Pause.
	19.	19.	21.	21.	—	
	19.	19½.	20.	19.	—	
	19½.	19.	20.	20.	—	Curvenhöhe 1½ Mm.
	19.	—	19.	—	—	
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	5 Minuten Pause.
	20.	—	20.	—	31.	Curvenhöhe 1⅓ Mm.
Atropin	20.	19.	20.	19.	—	
(5 M.: 50).	18½.	—	19.	—	31.	
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1 Minute Pause.
	18.	18.	19.	19.	—	Curvenhöhe 1 Mm.

Pulse in 30".		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
. . . .					1 Minute Pause.
18.	—	17.	—	30.	Curvenhöhe ½ Mm.

Die Curven werden nun immer kleiner, und bald ist die Lähmung complet, ohne dass das Herz sich nur zeitweilig erholte.

XI. Versuch. (H.-V.). — Vagusreizung wirksam; von vorneherein wird Blut mit 1/50 Mgrm. Atropin (:50) durchgeleitet.

	Pulse in 30".		Mittlerer Druck.		Bemerkungen.
	24½.	24½.	—	—	
	24½.	24½.	—	12.	
	24½.	24½.	13.	13.	V.-R. unwirksam.
Kupfer	24½.	24½.	15.	15.	
(kleinere	25.	24½.	15.	15.	
Dosis).	24.	—	14.	—	
	27½.	—	13.	—	
	27.	27.	14.	17.	
	. . . .				1 Minute Pause.
	26½.	25½.	21.	24.	
	24.	27.	25.	25.	
	. . . .				2 Minuten Pause.
	26½.	—	28.	—	
	26.	—	32.	—	
	. . . .				7 Minuten Pause.
	25.	25.	25.	28.	
Kupfer	25½.	26½.	28.	30.	
(grössere	26.	26.	31.	31.	
Dosis).	26½.	—	31.	—	
	26½.	26½.	30.	30.	
	. . . .				2 Minuten Pause.
	28.	28½.	26.	25.	
	26.	21½.	—	—	

Die Curven sind fast nicht mehr sichtbar, und gleich darauf tritt Stillstand ein. Sofort wird

Atropin (10 M.:50). durchgeleitet, aber der Stillstand dauert ununterbrochen an.

XII. Versuch. (H.-V.). — Vagusreizung wirksam.

Pulse in 30".		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
25½.	25½.	42.	—	68.	
25½.	25.	44.	44.	—	
Durch V.-R. nur Absinken um ca. 5 Mm., kein Stillstand					2½ Minuten Pause.
26.	26½.	46.	46.	—	
26½.	—	45.	—	—	
27.	—	45.	—	—	
Durch V.-R. nur Absinken um 4 Mm., kein Stillstand					1½ Minuten Pause.

	Pulse in 30".		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
	28.	28.	44.	46.	66.	
	. . . . .					2 Minuten Pause.
	29.	—	50.	—	—	

Durch V.-R. Absinken um 8 Mm., kein Stillstand, selbst bei verstärkten Reizen.

	29.	28½.	52.	53.	—	

Der Druck wird durch Erweiterung der Abflussöffnung absichtlich erniedrigt.

	27.	28.	27.	28.	—	Curvenhöhe 2 Mm.
Kupfer	28.	27½.	29.	29.	—	
(20 M.:50).	27½.	27.	29.	22.	—	
	28.	28.	16.	16.	—	Curvenhöhe ½ Mm.

Durch V.-R. Stillstand von 7 Sec.

	26½.	27.	17.	17.	—	
	27½.	—	17.	—	—	

Durch V.-R. Stillstand von 5 Sec.

	27½.	28.	18.	18.	—	
	28.	—	19.	—	—	Curvenhöhe ⅓ Mm.

Nach 8 Minuten beginnt Unregelmässigkeit und nach weiteren 8 Minuten Stillstand des Ventrikels.

Atropin (25 M.:50). Nach 6 Minuten beginnen wieder Pulsationen, die jedoch so unregelmässig und schwach, dass sie nicht zu zählen; sie dauern 3 Minuten an.

	—	—	24.	25.	—	
	—	—	25.	26.	—	
	—	—	26.	24.	26.	

Dann wieder definitiver Stillstand.

XIII. Versuch.

	Pulse in 30".		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
	18.	18.	—	—	—	
	18.	18½.	—	—	—	
	. . . . .					2 Minuten Pause.
	18½.	19.	12.	12.	36.	Curvenhöhe 5/4 Mm.
Kupfer	20.	19½.	—	—	—	
(40 M.:50).	19½.	19.	—	—	—	
	20.	—	12	—	—	Curvenhöhe 1 Mm.
	. . . . .					2 Minuten Pause.
	20½.	21.	—	—	—	
	21.	21½.	—	—	—	
	22.	—	10	—	26.	
	. . . . .					2 Minuten Pause.
	23.	24.	10.	—	—	Curvenhöhe ½ Mm.
	. . . . .					2 Minuten Pause.
Atropin	24.	—	10.	—	—	
(40 M.:50).	. . . . .					do.
	22.	22.	—	—	—	

	Pulse in 30″.		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
	20.	—	—	—	24.	
	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	2 Minuten Pause.
	22.	21 1/2.	—	—	—	
	22.	21 1/2.	12.	—	—	Curvenhöhe 1/2 Mm.
	21 1/2.	21 1/2.	—	—	—	
	21 1/2.	—	—	—	—	
	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	2 Minuten Pause.
	21.	21.	13.	14.	—	
	19.	19.	16.	—	—	Curvenhöhe 3/4 Mm.
	19.	19.	16.	—	—	
	19.	—	17.	—	24.	
Physo-	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	2 Minuten Pause.
stigmin	19.	19 1/2.	—	—	—	
(30 M.:50).	19 1/2.	—	17.	—	—	
	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	2 Minuten Pause.
	20.	—	17.	—	—	
	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	do.
	19.	19.	—	—	—	
	19.	—	19.	—	31.	
	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1 Minute Pause.
	18 1/2.	—	21.	—	—	Curvenhöhe 3/4 Mm.
	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1 Minute Pause.
	18 1/2.	—	22.	—	—	
	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1 1/2 Minuten Pause.
	20.	20.	22.	22.	—	
	. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1 Minute Pause.
	20.	—	23.	—	30.	

Versuch beendet.

XIV. Versuch. (H.-V.). — Vagusreizung wirksam.

Pulse in 30″.		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
12 1/2.	12 1/2.	—	—	87.	Curvenhöhe 5 Mm.
12 1/2.	12 1/2.	46.	47.	—	

Durch V.-R. Absinken um 9 Mm., kein Stillstand.

12.	12.	49.	48.	—	

Der mittlere Druck wird absichtlich ein wenig erniedrigt.

12.	12.	38.	38.	—	
12 1/2.	12 1/2.	38.	38.	—	

Durch V.-R. Absinken um 9 Mm., kein Stillstand.

. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	2 Minuten Pause.
12.	12.	40.	42.	—	
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .	1 1/2 Minuten Pause.
11 1/2.	11 1/2.	42.	42.	—	
11 1/2.	11 1/2.	40.	40.	—	
11 1/2.	—	42.	—	—	

	Pulse in 30".		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
. . . .						2 Minuten Pause.
	11.	11.	44.	44.	—	Curvenhöhe 6 Mm.
Kupfer	11.	11.	44.	44.	—	
(5 M.:50).	11.	11.	47.	52.	—	Curvenhöhe 6 Mm.
	11.	—	53.	—	85.	
. . . .						1 Minute Pause.
	11½.	12.	56.	58.	—	
	11½.	12.	62.	62.	—	
	11½.	—	63.	—	—	
Durch V.-R. Absinken um 13 Mm., kein Stillstand.						
	11½.	11½.	62.	60.	—	
	12.	—	58.	—	—	Curvenhöhe 1½ Mm.
Durch V.-R. Stillstand von 15" und Absinken auf	—	—	32.	—	—	
	12½.	10.	54.	52.	—	
	10.	10.	52.	50.	—	
	10.	9½.	48.	48.	54.	Curvenhöhe ½ Mm.
Durch V.-R. Stillstand von 22 Sec.						
	10.	—	44.	—	—	
Kupfer (grössere Dosis).	Im Laufe einer Minute Herzstillstand.					
Physostigmin (4 M.:50.	Nach 2½ Minuten beginnen wieder kräftige und regelmässige Herzschläge.					
	9.	—	43.	—	—	Curvenhöhe 2½ Mm.
Durch V.-R. Stillstand von 6 Secunden.						
	9.	9½.	43.	44.	60.	
	10.	10.	46.	46.	—	
Durch V.-R. Stillstand von 6 Secunden.						

Beginnende Unregelmässigkeit der Herzaction, Pulse sehr klein. Nachdem der Druck durch Erweiterung der Abflussöffnung bis auf die Abscisse erniedrigt, werden die Pulse wieder höher und regelmässig.

12.	12.	—	—	—	
12.	12.	—	—	—	Curvenhöhe 2½ Mm.

Durch V.-R. Stillstand; dann beginnen die Pulsationen wieder, allmählich Herzlähmung.

Die obigen Versuche gestatten eine Reihe verschiedener Schlussfolgerungen zu ziehen. In Betreff der Atropinwirkung zeigt sich, dass wie am normalen Herzen verhältnissmässig sehr grosse Mengen der Substanz erforderlich sind, um einen irgendwie erholenden oder erregenden Einfluss auf das unter der Wirkung des Kupfers stehende Herz auszuüben. Die Dosen stehen ausser jedem Verhältniss zu denjenigen Atropinmengen, welche die Vagusendigungen zu lähmen im Stande, sind. Wenn das Atropin nach eingetretenem Herzstillstande

wieder Contractionen hervorzurufen vermag, so sind dieselben ungemein schwach und unregelmässig und dauern nur kurze Zeit an. Diese Wirkung lässt sich also mit der Aufhebung eines Muscarinstillstandes gar nicht vergleichen, weder in quantitativer noch in qualitativer Hinsicht.

Ganz anders wirkt in dieser Beziehung das Physostigmin, und zwar in weit kleineren Dosen (vgl. Versuch XIII, sowie namentlich Versuch XIV im Gegensatz zu Versuch XI, XII u. s. w.) Nachdem das Herz durch Kupfer zum Stillstand gebracht, vermag das Physostigmin wieder kräftige, regelmässige, lange andauernde Contractionen hervorzurufen und erhöht auch wieder den durch die Kupferwirkung erniedrigten Maximaldruck, obgleich das Physostigmin, worauf wir unten wieder zurückkommen werden, den Maximaldruck niemals über die normale Höhe zu steigern im Stande ist.

In Betreff der Kupferwirkung zeigen die Versuche, dass das Kupfer, namentlich in kleineren Dosen, im Beginn der Wirkung als energischer Reiz auf das Herz einwirkt; die Wirkung ist viel intensiver als die des Atropins, insbesondere vermag das Kupfer den mittleren Druck sehr erheblich zu steigern (vgl. Versuch VIII, XI, XII u. XIV). Die Verhältnisse liegen also, worauf wir schon oben hindeuteten, beim Herzen ganz analog wie bei den Körpermuskeln, die durch Kupfer ebenfalls zuvor gereizt werden.[1]) Ob es sich am Herzen um eine Wirkung auf den Muskel selbst oder auf die motorischen Ganglien handelt, diese Frage muss zunächst noch offen bleiben. — Vor Eintritt der Herzlähmung durch das Kupfer tritt häufig ein Stadium der Unregelmässigkeit ein, wobei die Ventrikelcontractionen nicht selten einen „peristaltischen" Charakter annehmen. Die Ursache dieser Erscheinung liegt wohl jedenfalls darin, dass nicht alle Theile des Herzmuskels zu gleicher Zeit gelähmt werden, ebenso wie umgekehrt bei der Digitalinwirkung nicht alle Theile gleichzeitig jene eigenthümliche Veränderung erleiden, welche zum Stillstand des Ventrikels in Systole führt.

Ausserdem aber geht aus unseren Versuchen hervor, dass von einer Lähmung der Hemmungscentren durch das Kupfer nicht die Rede ist. Nachdem die lähmende Wirkung des Kupfers auf das Herz sich bereits in hohem Grade geltend gemacht, ist die Wirksamkeit der Vagusreizung noch in keiner Weise alterirt. Besonders schlagend sind in dieser Hinsicht die Versuche XII und XIV. Hier bewirkt die Vagusreizung zunächst keinen diastolischen Still-

1) Vgl. Harnack, Dieses Archiv. Bd. III. S. 48 f. u. s. w.

stand, sondern nur ein Absinken des mittleren Druckes, und zwar lediglich deshalb, weil das Herz unter einem relativ hohen Druck arbeitet. Das Froschherz verhält sich also in dieser Hinsicht dem Säugethierherzen ganz analog; die Vagusreizung ruft bekanntlich auch beim Säugethiere keinen Stillstand hervor, wenn der Blutdruck z. B. durch Aortenklemme vorher sehr erheblich gesteigert wurde. Bei einem Froschherzen, welches unter relativ hohem Druck arbeitet, wird also die Vagusreizung aus dem nämlichen Grunde erfolglos, wie bei einem Herzen, welches unter der Physostigminwirkung steht. Beginnt nun aber in Folge der lähmenden Wirkung des Kupfers die Abschwächung der Herzaction, so wird die Vagusreizung wieder erfolgreich und bleibt wirksam, während die Herzlähmung immer weiter geht. Applicirt man Physostigmin auf das normale Herz, so wird die Vagusreizung erfolglos; lässt man es dagegen auf das unter der Kupferwirkung stehende Herz einwirken, so geht der Effect der Vagusreizung nicht verloren, weil das Physostigmin unter diesen Verhältnissen die Energie des Herzens nicht über die normale Höhe zu steigern vermag (vgl. Versuch XIV). Dem entspricht durchaus die Thatsache, dass die Application von Kupfer die während der Physostigminwirkung aufgehobene Wirksamkeit der Vagusreizung wiederherzustellen im Stande ist.

Dass das Kupfer keineswegs zuerst das Hemmungscentrum im Herzen und dann erst das Herz selbst lähmt, lässt sich auch durch Versuche am Froschherzen in situ erweisen; wir theilen im Folgenden eine Anzahl derartiger Versuche mit, welche gleichzeitig auch die Einwirkung des Atropins auf das mit Kupfer vergiftete Herz noch weiter beleuchten sollen.

XV. Versuch. Grosse Esculenta. Beide Vagi durchschnitten. Herz freigelegt. Vagi wirksam (V.-R. = Vagusreizung).

Zeit:	
4 h 22 m	Pulse 45 in der Minute. — 10 Mgrm. CuO subcutan injicirt.
4 h 30 m	Pulse 43 in der Minute, Contractionen weit schwächer. — V.-R. wirksam.
4 h 37 m	Pulse 38 in der Minute, Contractionen recht schwach. — V.-R. sehr wirksam.
4 h 41 m	Injection von 5 Mgrm. CuO. — V.-R. sehr wirksam.
4 h 50 m	Pulse 30 in der Minute, Contractionen sehr schwach, bereits unregelmässig, etwas peristaltisch.
4 h 53 m	V.-R. sehr wirksam (Stillstand von 12 Secunden Dauer).
4 h 55 m	Vorhöfe schlagen etwa doppelt so oft als der Ventrikel.
4 h 56 m	1/10 Mgrm. Atropin subcutan injicirt.

Zeit:

4 h 57 m Ventrikelcontractionen 18 in der Minute, äusserst schwach, Vorhöfe etwa das Doppelte. — V.-R. noch wirksam (Stillstand von 10 Secunden Dauer).

5 h 1 m Beginnende Vaguslähmung durch Atropin. — Contractionen immer schwächer, Ventrikel 18 in der Minute, unregelmässig wie oben.

5 h 4 m Der Ventrikel pausirt dazwischen längere Zeit in halb contrahirtem Zustande, während die Vorhöfe beständig kleine Contractionen machen.

5 h 7 m Nachdem Atropin in 1 proc. Lösung direct auf das Herz geträufelt, macht der Ventrikel einige Minuten lang regelmässigere, etwas kräftigere Contractionen von leicht peristaltischem Charakter.

5 h 14 m Wieder der frühere Zustand: Ventrikel 17 in der Minute, Vorhöfe etwa das Doppelte. — Dann wieder längere Pausen des Ventrikels und bald völlige Lähmung.

XVI. Versuch. Mittelgrosse Temporaria. Herz freigelegt. Vagi durchschnitten, beide sehr wirksam.

Zeit:

5 h 30 m Pulse 56 in der Minute. — 15 Mgrm. CuO werden subcutan injicirt; anfangs etwas kräftigere Contractionen.

5 h 37 m Pulse 46 in der Minute.

5 h 45 m Ventrikelcontractionen 18 in der Minute, von peristaltischem Charakter, Vorhöfe häufiger. — V.-R. wirksam. Fibrilläre Zuckungen an zahlreichen Körpermuskeln.

5 h 50 m Pulse 5 in der Minute, Vorhöfe häufiger. — Durch V.-R. andauernder Stillstand, dann wieder einzelne Contractionen.

5 h 55 m $^1/_5$ Mgrm. Atropin wird subcutan injicirt. — Alle Theile des Herzens stehen still, reagiren aber noch auf stärkere Reize. — Fortgesetzte fibrilläre Zuckungen der Körpermuskeln.

6 h 10 m Contractionen sind nicht eingetreten. — Nach Aufträufelung einer 1 proc. Atropinlösung auf das Herz scheinen kaum sichtbare Zuckungen einzelner Muskelbündel des Ventrikels zu erfolgen.

XVII. Versuch. Kleine Temporaria. Herz freigelegt.

Zeit:

7 h 15 m Subcutan wird $^1/_{50}$ Mgrm. Atropin und eine grössere Kupfermenge injicirt.

7 h 30 m Pulse 64 in der Minute, dazwischen von peristaltischem Charakter; fibrilläre Zuckungen der Körpermuskeln.

7 h 33 m Pulse 50 in der Minute.

7 h 38 m Ventrikel steht, Vorhöfe schlagen noch. — Auf das Herz wird eine 1 proc. Atropinlösung aufgeträufelt.

7 h 40 m Einzelne ganz schwache, unregelmässige Contractionen mit ungleichen Pausen; bald darauf völlige Lähmung.

XVIII. Versuch. Kleine Temporaria. Herz freigelegt. Vagi durchschnitten, beide wirksam.

Zeit:

6 h 30 m Pulse 46 in der Minute. — 8 Mgrm. CuO subcutan injicirt.
6 h 34 m Pulse 36 in der Minute.
6 h 40 m Pulse 31 in der Minute, V.-R. wirksam; Contractionen bereits recht schwach. — 1/5 Mgrm. Atropin wird subcutan injicirt.
6 h 45 m Pulse 29 in der Minute, sehr abgeschwächt. — V.-R. noch etwas wirksam.
6 h 46 m V.-R. unwirksam.
6 h 49 m Pulse 24 in der Minute, die Aufträufelung von Kupferlösung auf das Herz steigert die Pulsfrequenz auf 28.

XIX. Versuch. Kleine Temporaria. Herz freigelegt.

Zeit:

6 h 25 m Pulse 50 in der Minute. — 5 Mgrm. CuO subcutan injicirt.
6 h 28 m " 48 " " "
6 h 30 m " 44 " " "
6 h 35 m " 36 " " "
6 h 40 m " 32 " " " Contractionen sehr schwach.
6 h 45 m " 28 " " "
6 h 50 m Aufträufelung einer 1 proc. Kochsalzlösung auf das Herz; Pulse 34 in der Minute, Contractionen bedeutend kräftiger.
6 h 52 m Pulse 36 in der Minute.
7 h — m Injection von 1 proc. Kochsalzlösung in eine Bauchvene; Pulse 54 in der Minute, Contractionen sehr kräftig.

XX. Versuch. Mittelgrosse Esculenta. Herz freigelegt. Beide Vagi durchschnitten, der linke weniger wirksam als der rechte.

Zeit:

5 h 30 m Pulse 58 in der Minute, 10 Mgrm. CuO subcutan injicirt.
5 h 35 m Pulse 50 in der Minute.
5 h 40 m Pulse 54 in der Minute.
5 h 43 m Nochmals 10 Mgrm. CuO subcutan injicirt.
5 h 46 m Pulse 50 in der Minute, V.-R. (rechts) wirksam, ebenso Sinusreizung.
6 h — m Nochmals 10 Mgrm. CuO subcutan injicirt. — Pulse 56 in der Minute. — V.-R. wirksam.
6 h 5 m Pulse 50 in der Minute, schwach. — V.-R. (rechts) sehr wirksam.
6 h 11 m Pulse 44 in der Minute.
6 h 15 m V.-R. (beiderseits) wirksam.
6 h 25 m Pulse 40 in der Minute, recht schwach. — V.-R. (beiderseits) wirksam.
6 h 35 m Pulse 40 in der Minute, sehr schwach. — V.-R. (beiderseits) sehr wirksam.
6 h 45 m Aufträufelung einer 1 proc. Kochsalzlösung auf das Herz. — Pulse 44 in der Minute, Contractionen kräftiger.

Die obigen Versuche ergeben zunächst in Betreff der Atropinwirkung das nämliche Resultat, wie unsere am isolirten Herzen angestellten Versuche. Ist das Herz durch lähmende Einflüsse afficirt, so bleiben Atropinmengen, welche die zur Vaguslähmung erforderliche Minimaldosis immer noch weit übertreffen, ohne jeden Einfluss auf das Herz, während die directe Application einer 1 proc. Atropinlösung bisweilen als genügender Reiz wirkt, um wieder für kurze Zeit etwas kräftigere, wenngleich stets unregelmässige und schwache Contractionen hervorzurufen. Unter den gleichen Bedingungen wirkt aber eine 1 proc. Kochsalzlösung nicht viel weniger intensiv auf das Herz ein: auch diese ist im Stande, die geschwächten Contractionen wieder für eine kurze Zeit zu kräftigen und die verminderte Frequenz derselben zu steigern. Viele anorganischen Salze werden voraussichtlich noch stärker in dieser Hinsicht wirken. Die Art der Einwirkung des Atropins auf das gelähmte Herz lässt sich also, wie schon bemerkt, mit der Aufhebung eines Muscarinstillstandes durch Atropin weder in quantitativer noch in qualitativer Hinsicht vergleichen: eine Verwechselung beider Arten der Einwirkung ist für einen Sachverständigen geradezu unmöglich.

Ausserdem aber beweisen auch die obigen Versuche, dass das Hemmungscentrum im Herzen von Seiten des Kupfers keineswegs gelähmt wird, geschweige denn früher gelähmt wird als das Herz selbst. Die Thatsache, dass die Wirksamkeit der Vagusreizung fast bis zum Eintritt der völligen Herzlähmung erhalten bleibt, ist mit voller Sicherheit festgestellt. Aus welchem Grunde aber sind Luchsinger und seine Schüler in Bezug auf diese Frage zu einem negativen Resultate gelangt? Weshalb haben sie bei allen ihren Versuchen mit herzlähmenden Substanzen die Wirksamkeit der Vagusreizung so rasch verschwinden sehen? Schon die eigenthümliche Constanz, mit welcher diese Beobachtung bei einem Dutzend verschiedener und verschieden wirkender Agentien gemacht wurde, musste stutzig machen und zu der Vermuthung führen, dass die Ursache für diese Beobachtung nicht in der Wirkung der betreffenden Substanzen, sondern in methodischen Fehlern zu suchen sei. Wir haben auf diesen Punkt schon oben in der Einleitung hingedeutet und müssen hier etwas näher auf denselben eingehen, zumal die Frage auch in physiologischer Hinsicht von Interesse ist.

Bei den sämmtlichen Versuchen, welche Luchsinger und O. Sokoloff angestellt haben, um jene vermeintliche Vaguslähmung zu erweisen, wurden die Frösche vor Beginn des Versuches durch Zerstörung des Centralnervensystems getödtet. Hierbei erleidet das

Thier einen sehr erheblichen Blutverlust, und wie rasch in Folge eines solchen Blutverlustes die Wirksamkeit der Vagusreizung schwindet, davon haben wir uns durch eine Reihe von Versuchen überzeugt, die sich in sehr einfacher Weise ausführen lassen. Man braucht sich nur der Reizbarkeit der freigelegten Vagi zu versichern und dann das Rückenmark etwa in der Höhe der Medulla oblongata zu durchschneiden. In wenigen Minuten, nachdem ein Quantum Blut ausgeflossen, ist die Wirksamkeit der Vagusreizung verschwunden, während die Sinusreizung länger wirksam bleibt, um jedoch nach nicht gar langer Zeit ebenfalls zu schwinden. Leitet man Blut durch das Herz, so stellt sich die Erregbarkeit wieder her, ja selbst die Durchleitung einer 0,5 proc. Kochsalzlösung genügt nicht selten, um die Vagusreizung wieder wirksam zu machen. Deshalb sah auch Luchsinger die Reizbarkeit der Vagi oft wieder eintreten, nachdem er, wie er glaubte, die vaguslähmende Substanz mit Hülfe der Kochsalzlösung wieder aus dem Herzen ausgespült hatte.

Es ist also, das lässt sich aus diesen Thatsachen entnehmen, ein gewisser nicht zu mangelhafter Ernährungszustand des Herzens erforderlich, damit die Reizung der Hemmungsnerven das Herz in jenen eigenthümlichen Zustand versetzen kann, den wir als diastolischen Stillstand bezeichnen. Mit der physiologischen Diastole hat dieser Zustand bekanntlich nichts zu thun: beim Frosch ist überhaupt ein sogenannter Tonus, d. h. ein beständiger Erregungszustand der Vagi nicht vorhanden, und die vollständige Lähmung der Hemmungscentren ändert an dem regelmässigen Wechsel von Systole und Diastole nicht das Geringste, was unmöglich wäre, wenn die Diastole durch Vermittelung der Hemmungsnerven zu Stande käme. Die Einwirkung der letzteren auf die Herzthätigkeit[1]) ist demnach eine ganz eigenartige, und das Herz muss in normaler oder doch wenigstens nicht zu mangelhafter Weise ernährt werden, damit jene Wirkung sich geltend machen kann. Andererseits haben wir gesehen, dass die Reizung der Hemmungsnerven das Herz nicht zum Stillstand zu bringen vermag, wenn das letztere unter abnorm erhöhtem Reiz, mit verstärkter Energie arbeitet. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse in Bezug auf den durch Muscarin hervorgerufenen Herzstillstand, nur wird dieser noch leichter durch alle lähmenden Einflüsse, die sich auf das Herz geltend machen, gestört, woraus sich schliessen lässt, dass auch eine gewisse Grösse des Reizes, unter

1) In Bezug auf die Details der Veränderungen, welche die normale Herzthätigkeit durch die Vagusreizung erleidet, vgl. namentlich die neuesten Untersuchungen von Heidenhain (Pflüger's Archiv. Bd. 27. S. 383).

welchem das Herz arbeitet, zum Zustandekommen desselben erforderlich ist. Es könnte sogar auffallend erscheinen, dass bei der Kupferwirkung sich der Erfolg der Vagusreizung so lange erhält, während der Muscarinstillstand viel früher dadurch beeinträchtigt wird. Dieser Unterschied wird aber zur Genüge dadurch erklärt, dass es sich im letzteren Falle um einen dauernden diastolischen Stillstand handelt, während durch die Reizung des Vagusstammes doch immer nur ein vorübergehender Stillstand erzielt wird. Die Störung des Muscarinstillstandes durch lähmende Einflüsse geschieht aber stets so, dass der letztere incomplet wird, d. h. dass immer wieder schwache Contractionen zwischen langen diastolischen Pausen auftreten.

Die Thatsache, dass das Kupfer die Vagusendigungen nicht lähmt, steht also fest; ob sich unter den zahlreichen Substanzen, welche Luchsinger aufführt, nicht einzelne befinden, welche in der That die Vagi lähmen, muss dahingestellt bleiben. Jedenfalls bedarf es zur Entscheidung dieser Frage einer erneuten Untersuchung der betreffenden Substanzen. Es liegt auf der Hand, dass man bei derartigen Versuchen am Froschherzen in situ leichter in Betreff einer Vaguslähmung getäuscht wird, als bei Versuchen mit dem Herz-Vaguspräparat in Verbindung mit dem Williams'schen Apparate. Im letzteren Falle wird das Herz beständig und reichlich von Blut durchströmt, während im ersteren Falle nicht nur gelegentlich ein Blutverlust eintreten kann, sondern auch die Blutcirculation durch die Lähmung sämmtlicher Körpermuskeln sehr wesentlich beeinträchtigt wird. Auch bei Rückenmarkslähmung, wie sie z. B. das Nicotin hervorbringt, sieht das Herz ganz wie ein entblutetes aus. Wir verstehen nun auch, warum bei Fröschen die Vagusreizung nicht selten von vorneherein unwirksam ist, und zwar um so leichter, je mangelhafter der Ernährungszustand des Thieres ist. Von dieser Thatsache haben wir uns durch eine grosse Reihe von Beobachtungen überzeugt: bei unseren frisch gefangenen Sommer-Temporarien fanden sich die Vagi fast ausnahmslos erregbar, während ein grosser Theil unserer überwinterten, mangelhaft genährten Esculenten sich als unbrauchbar für die Versuche erwies, weil die Vagi von vorneherein unerregbar waren. Natürlich wird bei überwinterten Fröschen auch der Blutverlust um so rascher die Reizbarkeit der Vagi aufheben, während die Sommerfrösche demselben eher einen gewissen Widerstand entgegensetzen können.

Es sei uns schliesslich noch gestattet, auf die Verhältnisse der Physostigminwirkung am Herzen etwas näher einzugehen: wir haben uns bei den oben mitgetheilten, am isolirten Herzen angestellten Versuchen mehrfach des Physostigmins bedient, um die Wirkung desselben mit der des Atropins in Vergleich ziehen zu können. Es schien uns deshalb erforderlich, mit Hülfe der nämlichen Versuchsanordnung auch die Wirkung des Physostigmins auf das normale Herz zu untersuchen. Die Versuche ergaben manches Interessante und bestätigten die von Harnack und Witkowski früher gewonnenen Resultate durchaus. Wir theilen im Folgenden zwei solche Versuche mit, von denen der letztere sich lediglich auf die ziemlich complicirten Frequenzverhältnisse der durch Physostigmin beeinflussten Herzaction bezieht. Ausserdem verweisen wir auf die bezüglichen Curvenabschnitte der beigegebenen Tafel (IV).

XXI. Versuch. (Herz-Vaguspräparat und Williams'scher Apparat.) Vagusreizung wirksam.

	Pulse in 30".		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
	$23^1/_2$.	$24^1/_2$.	28.	—	65.	
	24.	25.	28.	—	—	
	$24^1/_2$.	$24^1/_2$.	28.	30.	—	Curvenhöhe 3 Mm.
Physo-	26.	26.	34.	35.	—	
stigmin	26.	27.	34.	34.	—	Curvenhöhe 3 Mm.
(5 M.:50).	$29^1/_2$.	—	32.	—	57.	
	30.	—	35.	—	—	

Durch V.-R. nur Verlangsamung und Unregelmässigkeit, kein Stillstand, selbst bei verstärktem Reize.

. . . . 2 Minuten Pause.

	Pulse in 30".		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
	$19^1/_2$.	19.	39.	39.	50.	
	19.	18.	40.	40.	—	
	$17^1/_2$.	18.	40.	41.	—	Curvenhöhe 1 Mm.
	$18^1/_2$.	—	40.	—	—	

Beginn der charakteristischen Unregelmässigkeit: auf eine stärkere Pulsation kommen successive je 1—8 schwächere, schliesslich nur ganz kleine Contractionen.

	Pulse in 30".		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
	21.	24.	40.	39.	—	Stadium der bezeich-
	26.	$26^1/_2$.	38.	39.	—	neten Unregel-
	$26^1/_2$.	28.	38.	38.	—	mässigkeit.
	27.	27.	38.	38.	—	Curvenhöhe $^1/_3$ Mm.
	$26^1/_2$.	26.	39.	39.	—	

Curven kaum mehr sichtbar, fast systolischer Stillstand. Nachdem durch Erweitern der Abflussöffnung der Durchfluss wieder beschleunigt und der Druck erniedrigt, treten wieder höhere Pulse auf:

	Pulse in 30".		Mittl. Druck.		Maxim. Dr.	Bemerkungen.
	32.	31.	—	—	—	
	32.	31.	—	—	—	Curvenhöhe $1^1/_2$ Mm.

Stark kupferhaltiges Blut wird durchgeleitet; die Contractionen

werden nun sehr rasch schwächer ($\frac{1}{2}$ Mm. Höhe). Durch V.-R. jetzt Stillstand von 10 Secunden, dann wieder schwache Pulse; bald darauf Herzlähmung.

XXII. Versuch. Esculenta.

	Pulse in 30''.		Bemerkungen.
	29.	30.	
	$29\frac{1}{2}$.	29.	
	29.	$29\frac{1}{2}$.	Curvenhöhe $2\frac{1}{2}$ Mm.
Physostigmin	$29\frac{1}{2}$.	29.	
(5 M.: 50).	$29\frac{1}{2}$.	32.	
	36.	$32\frac{1}{2}$.	
	26.	$24\frac{1}{2}$.	Curvenhöhe $3\frac{1}{4}$ Mm.
	25.	25.	
	25.	25.	
	$25\frac{1}{2}$.	24.	
	$23\frac{1}{2}$.	$21\frac{1}{2}$.	
	22.	$22\frac{1}{2}$.	Curvenhöhe 3 Mm.
	$25\frac{1}{2}$.	30.	Beginn der charakteristischen Un-
	29.	$30\frac{1}{2}$.	regelmässigkeit.
	35.	34.	Curvenhöhe 1 Mm.
	$33\frac{1}{2}$.	32.	
	31.	$30\frac{1}{2}$.	
	$29\frac{1}{2}$.	$29\frac{1}{2}$.	
	$28\frac{1}{2}$.	28.	Regelmässige, ganz kleine Pulse.
Kupferblut.	28.	28.	
	28.	$27\frac{1}{2}$.	} Beginn der Kupferwirkung.
	$28\frac{1}{2}$.	30.	
	19.	20.	
	22.	23.	
	22.	21.	
	21.	19.	
	18.	$16\frac{1}{2}$.	
	15.	14.	
	13.	14.	
	14.	14.	
	14.	14.	
	14.	$13\frac{1}{2}$.	

Curven fast unsichtbar, sehr bald darauf Stillstand.

Die Versuche mit dem Physostigmin beweisen, dass durch diese Substanz die Contractilität des Herzmuskels, die Neigung zum contrahirten Zustande, in der That sehr erheblich gesteigert wird. Leitet man das mit einer sehr kleinen Menge Physostigmin versetzte Blut durch das Herz, so tritt anfänglich eine ganz vorübergehende Beschleunigung der Herzaction ein, die fast durch alle Substanzen in dem Moment, wo sie in das Herz eintreten, hervorgerufen wird.

Sehr bald aber kommt es zu einer beträchtlichen Verlangsamung der Herzthätigkeit, wobei gleichzeitig der mittlere Druck und meist auch die Höhe der Pulscurve gesteigert wird. Die Neigung des Ventrikels, sich zu contrahiren, nimmt mehr und mehr zu, und schliesslich tritt bei hohem mittleren Druck ein unvollständiger systolischer Stillstand[1]) des Herzens ein, indem der Ventrikel ungemein contrahirt nur kleine frequente Pulsationen ausführt. Den Uebergang zu diesem Zustande bildet ein Stadium der Unregelmässigkeit, eine Art von Treppenbildung, indem anfänglich auf je eine kräftige Contraction nur eine, später aber successive mehrere kleine frequente Pulsationen kommen. Während des incompleten systolischen Stillstandes stockt der Strom des Blutes durch das contrahirte Herz fast vollständig; erweitert man nun die Ausflussöffnung, so wird der Durchfluss wieder rascher, der Druck im Manometer sinkt natürlich, und es treten nun wieder kräftigere Pulse auf. Die Vagusreizung ruft während der Physostigminwirkung keinen Herzstillstand hervor, wohl aber, sobald die Lähmung des Herzens durch Anwendung von Kupfer begonnen. Dann ändert sich auch der Charakter der Contraction: während die Physostigmincurve ungemein spitzwinkelig ist, wird dieselbe durch das Kupfer abgestumpft und mehr wellenförmig; diese Pulse werden nun immer niedriger, bis schliesslich die vollständige Lähmung des Herzens eintritt.

Bemerkenswerth ist schliesslich noch die Thatsache, dass das Physostigmin, obgleich es die Contractilität des Herzmuskels steigert, doch nicht im Stande ist, den Maximaldruck, d. h. die totale Leistungsfähigkeit des Herzens über die Norm zu erhöhen; im Gegentheil tritt sogar eine Abnahme desselben ein trotz der Zunahme des mittleren Druckes. Das Physostigmin würde also in praktischer Hinsicht vorzugsweise da am Platze sein, wo es nicht auf eine besonders grosse Leistung ankommt, sondern darauf, dass der Muskel auch bei vorhandenen schwächeren Reizen, z. B. drohender Lähmung der Herzganglien, überhaupt noch in Thätigkeit bleibt. Es stimmt die obige Erfahrung mit einigen Beobachtungen überein, welche der eine von uns bei einer Reihe von Versuchen mit dem Physostigmin am Körpermuskel des Frosches gemacht hat. Auch hier zeigte es sich, dass die Erregbarkeit des Muskels gesteigert wurde, dass also geringere Reize als im normalen Zustande erforderlich waren, um eine maximale Contraction des Muskels zu veranlassen. Dabei nahm aber gleichzeitig die Höhe der Contraction des überlasteten

1) Vgl. Harnack und Witkowski, Dieses Archiv. Bd. V. S. 422.

Muskels ungefähr entsprechend dem Verhältnisse der Reizgrössen ab, und auch durch Verstärkung des Reizes gelang es nicht, dieselbe zu steigern. Es wird jedoch erforderlich sein, diese Frage noch einer weiteren Untersuchung zu unterwerfen; denn Kobert[1]) hat bei analogen Versuchen am Froschmuskel nicht selten sogar eine Steigerung der maximalen Leistung des Muskels unter der Einwirkung des Physostigmins beobachtet. Es ist möglich, dass diese Differenzen zum Theil durch Unterschiede in der Dosirung bedingt waren, jedenfalls muss die Frage, die ein nicht geringes Interesse hat, noch eingehender untersucht werden.

Die durch das Physostigmin bedingte Verlangsamung der Herzaction hat wohl verschiedene Ursachen, und zwar ist sie wahrscheinlich eine theils directe, theils indirecte Folge der gesteigerten Herzenergie. Die kräftigere Contraction des Herzmuskels braucht etwas mehr Zeit, und ausserdem kann durch die Steigerung des Druckes, welcher im Innern des Herzens herrscht, das Hemmungscentrum erregt werden. Das Verhalten des isolirten Herzens ist in dieser Hinsicht genau das gleiche. Die Reizung des Vagusstammes ruft während der Physostigminwirkung zwar keinen Stillstand, wohl aber eine weitere Zunahme der Verlangsamung hervor. Am atropinisirten Herzen ist die durch das Physostigmin bedingte Verlangsamung der Herzaction eine weniger hochgradige.

III.

Wir stellen zum Schluss die durch die obigen Untersuchungen gewonnenen Resultate kurz zusammen[2]):

1. Diejenigen minimalen Atropinmengen, welche bereits die Hemmungscentren im Herzen lähmen, üben irgend eine andere Einwirkung auf das Herz nicht aus; diejenigen Dosen, welche noch andere Wirkungen hervorrufen, sind wenigstens 400 mal so hoch.

Wir besitzen also im Atropin ein völlig sicheres Mittel, um den Einfluss der Hemmungsnerven auf das Herz auszuschalten, ohne das letztere sonst in irgend einer Weise zu afficiren.

2. Die bezeichneten grösseren Atropinmengen wirken lähmend auf das Herz selbst ein; vor der Lähmung treten bisweilen Veränderungen der Herzaction ein, welche auf eine erregende

1) Kobert, Dieses Archiv. Bd. XV. S. 22.

2) Bereits als vorläufige Mittheilung publicirt im Medicin. Centralblatte. 1882. No. 43.

Wirkung schliessen lassen. Diese Wirkung ist jedoch eine schwache und dabei inconstante; sie ist nicht viel stärker als die einer 1 proc. Kochsalzlösung. Jene grösseren Atropinmengen sind bisweilen im Stande, an einem gelähmten Herzen, dessen Erregbarkeit noch nicht völlig erloschen ist, für eine kurze Zeit wieder schwache und unregelmässige Contractionen hervorzurufen. Mit der Art und Weise, wie der Muscarinstillstand durch eine minimale Atropindosis aufgehoben wird, lässt sich diese Erscheinung in keiner Weise vergleichen. Der durch das J o d a l bedingte diastolische Herzstillstand wird durch das Atropin nicht aufgehoben.

W i r b e s i t z e n d e m n a c h i m A t r o p i n e i n v ö l l i g s i c h e r e s M i t t e l , u m i n B e t r e f f d e r U r s a c h e n e i n e s b e s t e h e n d e n d i a s t o l i s c h e n H e r z s t i l l s t a n d e s e i n e E n t s c h e i d u n g f ä l l e n z u k ö n n e n.

3. Mit der specifischen erregenden Wirkung, welche das P h y s o s t i g m i n auf den Herzmuskel, wie auf die Muskeln überhaupt ausübt, lässt sich die erwähnte Atropinwirkung in keiner Weise vergleichen. Das Physostigmin hebt alle diastolischen Herzstillstände auf, und solange der Herzmuskel überhaupt noch erregbar ist, treten wieder kräftige Pulsationen ein. Durch das Physostigmin wird die Contractilität des Herzmuskels gesteigert, und alle übrigen Erscheinungen, welche wir am Herzen beobachten, sind durch diese Veränderung bedingt. Namentlich beobachten wir einen unvollständigen systolischen Stillstand des Ventrikels, der jedoch einen ganz anderen Charakter, wie der durch Digitalin hervorgerufene Stillstand trägt. Mit der gesteigerten Contractilität des Herzmuskels nimmt zugleich die maximale Leistung, deren das Herz fähig ist, etwas ab.

4. Die K u p f e r d o p p e l s a l z e wirken, namentlich in nicht zu grosser Dosis, bevor sie den Herzmuskel lähmen, als energischer Reiz auf das Herz ein, verhalten sich also darin vielen anderen Substanzen, z. B. den Kaliumsalzen, den Gliedern der Chloralgruppe u. s. w., analog. Die Wirkung ist viel bedeutender als die entsprechende des Atropins, und das Herz verhält sich in dieser Hinsicht nicht anders als die Körpermuskeln, bei denen die Kupferdoppelsalze vor der Lähmung heftige fibrilläre Zuckungen veranlassen.

5. D i e V a g u s e n d i g u n g e n i m H e r z e n w e r d e n v o n S e i t e n d e r K u p f e r d o p p e l s a l z e k e i n e s w e g s g e l ä h m t.

Damit die Vagusreizung im Stande sei, einen diastolischen Stillstand des Herzens zu veranlassen, ist ein gewisser nicht zu mangelhafter Ernährungszustand des letzteren erforderlich; namentlich schwindet die Reizbarkeit der Vagi in Folge eines bedeutenderen B l u t v e r-

lustes sehr rasch, und zwar um so leichter, je mangelhafter der Ernährungszustand des ganzen Thieres ist. Die Wirksamkeit der Sinusreizung erhält sich etwas länger; es wird also zunächst die Uebertragung des Reizes von den Vagusfasern auf das Hemmungscentrum unterbrochen. — Andererseits vermag die Reizung der Vagi keinen diastolischen Stillstand des Herzens zu veranlassen, wenn das letztere unter relativ hohem Druck oder mit abnorm verstärkter Energie arbeitet.

Schlusswort.

Von

Erich Harnack.

Im Anschluss an die oben mitgetheilten Untersuchungen sei es mir gestattet, an dieser Stelle noch einige Worte hinzuzufügen. Ich bin neuerdings in Bezug auf die Frage der muskellähmenden Wirkung der Brechmittel von verschiedenen Seiten her gewissermaassen für die Resultate anderer Autoren verantwortlich gemacht worden. Als ich vor einer Reihe von Jahren zum ersten Male auf die merkwürdige Combination von emetischer und muskellähmender Wirkung hinwies, habe ich mich in Betreff mehrerer dabei in Frage kommenden Substanzen lediglich auf die Resultate früherer Beobachter bezogen. Mit dem Antimon z. B. habe ich selbst überhaupt keine Versuche angestellt, sondern mich nur auf die Angaben von Buchheim und Eisenmenger gestützt; auch in Bezug auf das Emetin fusste ich vorherrschend auf den Untersuchungen von Weylandt und von Pécholier. Ich selbst habe damals die Muskelwirkung in erster Linie für das Apomorphin, die Kupfer- und Zinkdoppelsalze nachgewiesen: für diese Substanzen war die betreffende Wirkung vorher noch nicht bekannt und ist auch später von verschiedenen Seiten her wiederholentlich bestätigt worden. Meine damaligen Angaben [1]) halte ich in vollem Umfange aufrecht, wenn dieselben auch selbstverständlich nach manchen Seiten hin der Erweiterung und Ergänzung bedurften. Solowejtschyk konnte später bei Versuchen mit dem Antimon, Podwyssotzki mit dem Emetin die muskellähmende Wirkung mit Hülfe der einfachsten Versuchsmethode nicht nachweisen. Dagegen hat neuerdings Kobert mit Hülfe genauerer Methoden das Vorhandensein der Wirkung auch für diese beiden Emetica in der That erwiesen. Merkwürdig ist nur die Beobachtung, dass das Emetin in anderer Weise, nämlich nach Art des Blei's, lähmend auf den Muskel einwirkt. Dass die Wirkung, wie Kobert angibt, nur sehr langsam und nach grösseren Dosen eintritt, hat nichts Auffallendes; vielmehr ist die ungemein langsame Entwicklung der Wirkung, die sich von der Applicationsstelle

1) Dieses Archiv. Bd. III. S. 46 und Bd. IX. S. 162.

des Giftes aus sehr allmählich über den Körper verbreitet, für die muskellähmenden Agentien gerade charakteristisch. Oft dauert es tagelang, bis die Wirkung ganz vollständig geworden ist, und deswegen kann dieselbe auch unter Umständen leicht übersehen werden.

Darin liegt jedoch durchaus nichts Wunderbares. Wir erstaunen darüber, dass die minimale Quantität von $^1/_{1000}$ Mgrm. einer Substanz hinreicht, um eine Anzahl von Ganglienzellen zu lähmen, aber das ist vielleicht gar nicht so erstaunlich; denn jene Ganglienzellen wiegen möglicher Weise zusammen noch kein $^1/_{1000}$ Milligramm. Viel merkwürdiger und weit schwerer erklärlich ist die Thatsache, dass wenige Milligramme einer Substanz hinreichen können, um allmählich die ganze Muskelmasse des Körpers unerregbar zu machen. Dass diese Wirkung längere Zeit für sich in Anspruch nimmt, dass sich anfänglich nur eine geringe Herabsetzung der Erregbarkeit mit Hülfe feiner Methoden nachweisen lässt, ist sehr verständlich.

Deshalb wird es erforderlich sein, den Gebrauch galvanometrischer Apparate mehr, als es bisher geschehen, in die pharmakologische Untersuchungsmethode einzuführen, um die Stärke des Minimalreizes, welcher die Zuckung des Muskels hervorruft, möglichst genau messen und auf diese Weise auch geringfügige Veränderungen der Muskelerregbarkeit sicher nachweisen zu können.

Halle a. S., im August 1882.

Bemerkungen zu den Curven.

(Tafel IV.)

Die Art des Versuches ist über den einzelnen Curvenabschnitten angegeben. Die Zeitabschnitte auf den Abscissen entsprechen immer je 5 Secunden. Die Vagusreizung ist mit *V.-R.* bezeichnet.

Erklärung der Curvenabschnitte.

I. *a.* normal.
b. nach Kupfer.
c. Atropin (5 Mgrm. : 50) nach Kupfer.
d. dasselbe, 5 Minuten später.

II. *a.* normal.
b. nach Atropin (2 Mgrm. : 50).
c. nach Atropin (10 Mgrm. : 50).

III. *a.* normal.
b. nach Atropin (30 Mgrm. : 50).
c. Physostigmin (10 Mgrm. : 50) nach Atropin.

IV. *a.* normal.
b. Kupferlähmung und Effect der Vagusreizung.
c. Aufhebung des Kupferstillstandes durch Atropin (25 Mgrm. : 50).

V. *a.* normal und Effect der Vagusreizung bei hohem Druck (Curve verkürzt).
b. Beginn der Kupferwirkung.
c. Beginn der Lähmung durch Kupfer und Effect der Vagusreizung.
d. kurz vor dem Kupferstillstande.
e. Aufhebung des Kupferstillstandes durch Physostigmin (4 Mgrm. : 50) und Effect der Vagusreizung.

VI. *a.* normal.
b. Beginn der Kupferwirkung.

VII. *a.* normal (bei hohem Druck).
b. nach Physostigmin (5 Mgrm. : 50) 1. Stadium.
c. do. 2. Stadium.
d. do. 3. Stadium (Unregelmässigkeit).
e. do. 4. Stadium (unvollkommener systolischer Stillstand).
f. do. Pulse nach Erweiterung der Ausflussöffnung.

VIII. *a.* normal.
b. nach Atropin (5 Mgrm. : 50).

IX. Lähmende Wirkung einer grossen Atropindosis.

V.

Aus dem pathologischen Laboratorium zu Amsterdam.

Experimentelle Beiträge zur Frage der Hippursäurezerlegung im lebenden Organismus.

Von

A. van de Velde und B. J. Stokvis.

Einleitung.

Schon im Jahre 1866 theilten Meissner und Shepard[1]) mit, dass Hippursäure im Magen und im Darm der Herbivoren zerlegt werden kann. Ein ähnliches Resultat, aus welchem eine Spaltung der Hippursäure im lebenden Organismus hervorzugehen scheint, erhielt Weiske[2]), indem er Schafen Hippursäure mit dem Futter verabreichte. Er fand unter diesen Umständen freie Benzoesäure im Harn.

Unabhängig von diesen Angaben kam der eine von uns in Verbindung mit Dr. Jaarsveld[3]) auf Grund mehrerer Harnuntersuchungen nach dem Gebrauche von Hippursäure zu der Behauptung, dass diese Säure sowohl im Organismus der Herbivoren wie in pathologischen Zuständen (Albuminurie) beim Menschen eine Spaltung erfährt.

Schliesslich hat vor Kurzem Schmiedeberg[4]) in den Organen des lebenden Thieres ein sogenanntes Histozym aufgefunden, welchem die Eigenschaft zukommen soll, eine Zerlegung der Hippursäure in seine beiden Componenten zu bewirken.

Endlich können als Argumente für eine mögliche Zerlegung der Hippursäure im lebenden Organismus auch die Versuche von Weyl und von Anrep[5]) geltend gemacht werden. Sie beobachteten bei

1) Zeitschrift für Biologie. Bd. XII. S. 242. 1866.
2) Zeitschrift für Biologie. Bd. XII. S. 241. 1876.
3) Dieses Archiv. Bd. X. S. 268. 1879.
4) Dieses Archiv. Bd. XIV. S. 382. 1881.
5) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. IV. S. 169. 1880.

fiebernden Individuen nach Benzoesäuregenuss eine mehr weniger bedeutende Störung der Hippursäurebildung, welche, wie sie selbst angeben, vielleicht durch Zerlegung der Hippursäure erklärt werden kann.

Nach allen diesen Vorarbeiten schien es uns wichtig genug, die noch nicht ganz erledigte Frage nach der Spaltung der Hippursäure im lebenden Organismus nochmals einer wiederholten experimentellen Prüfung zu unterwerfen. Es leuchtet ja das Interesse dieser Frage sowohl in allgemein physiologischer wie in pathologischer Hinsicht ein.

Und so stellten wir uns zur Aufgabe, zu untersuchen, ob und unter welchen Umständen eine Zerlegung der Hippursäure nach der Einführung dieser Substanz in den lebenden Organismus zu Stande kommt.

Unsere Vorarbeit musste selbstverständlich darin bestehen, dass wir die von uns zu benutzende Methode zur quantitativen Bestimmung der in irgend einer Flüssigkeit gleichzeitig anwesenden Hippursäure und Benzoesäure auf ihre Verlässlichkeit genau prüften. Die Methode, welche wir benutzen wollten, war die von einem von uns im Verein mit Jaarsveld angegebene.

Die Genauigkeit dieser Methode, welche sich im Grunde nur durch eine geringe, aber nicht unwesentliche Modification von der durch Bunge und Schmiedeberg vorgeschlagenen unterscheidet, ist von verschiedenen Seiten (Schröder[1]), Salkowski[2]) und Schmiedeberg[3])) angegriffen worden; man hat wenigstens den mittelst dieser Methode erhaltenen Ergebnissen kein rechtes Zutrauen schenken wollen.

Beiläufig gesagt, scheinen uns diese Angriffe sich mehr auf die Einwendungen zu beziehen, welche gegen die Methode Bunge-Schmiedeberg's von den genannten Autoren erhoben sind.[4])

Sie gaben nämlich an, dass eine Verunreinigung der Hippursäure mit Harnstoff bei der Schmiedeberg'schen Methode möglich ist. Wenn man aber ganz genau die Schmiedeberg'schen Angaben befolgt und nur absoluten Alkohol anwendet, so findet diese Verunreinigung nicht statt, und wenn sie auch stattfinden sollte, so ist der Irrthum so leicht zu entdecken, dass daraus ganz gewiss kein ernstliches Bedenken gegen die Methode abgeleitet werden kann.

In dieser Beziehung sind die von Schröder und Salkowski gemachten Einwendungen gewiss zum Theile[5]) begründet.

1) Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. III. S. 325—326. 2) ibid. S. 371.
3) Dieses Archiv. Bd. XIV. S. 388. 4) ibid. Bd. X. S. 268.
5) Stokvis und Jaarsveld geben dies auch zu, wo sie sagen, „dass die

Es folgt aber daraus keineswegs, dass die von einem von uns und **Jaarsveld** vorgeschlagene Modification der **Schmiedeberg'**schen Methode, als schneller zum Ziele führend und unter allen Umständen vor Verunreinigungen mit Harnstoff schützend, verwerflich sei.

Jedenfalls aber war es nothwendig, noch einmal ganz genau die Verlässlichkeit der Methode zu untersuchen.

Zu diesem Behuf wurden zu verschiedenen Harnproben gewogene Mengen Benz. natr. und Hipp. natr. gesetzt und die Flüssigkeiten nach verschiedenen Methoden bearbeitet. Wir standen dabei von der Extration mit absolütem Alkohol ab und begnügten uns, die eingedampfte (Harn-) Probe mit irgend einer Säure zu versetzen und dann nach einiger Zeit mit Essigäther auszuziehen. Als Säure wurde sowohl Essigsäure (Acid. acetic. glaciale), als Phosphorsäure wie Salzsäure versucht.

In einigen Vorversuchen wurde der mit irgend einer Säure behandelte Harnrückstand mit so viel Gypspulver gemischt, dass ein vollkommen trockenes Pulver daraus hervorging. Dieses wurde dann mit Essigäther in einem von **Cazeneuve**[1]) angegebenen Rückflusskühler gründlich extrahirt.

Wie auch der Extract mit Aether aceticus gewonnen war, er ward zur Verdampfung stets sich selbst überlassen. Das Residuum wurde hiernach mit warmem Petroleumäther wiederholt extrahirt und filtrirt; das Filtrat in einem auf 30° C. gebrachten Raum zur Bestimmung der freien Benzoesäure sich selbst überlassen.

Der in Petroleumäther unlösliche Rückstand wurde mit NaOH gekocht, mit Salzsäure sauer gemacht, mit Petroleumäther geschüttelt, abgegossen und wieder (zur Bestimmung der Hippursäure als gebundene Benzoesäure) der Selbstverdampfung überlassen.

Es ergab sich nun ganz ohne Zweifel die Salzsäure als die meist geeignete Säure für Flüssigkeiten, welche zu gleicher Zeit Benzoesäure und Hippursäure als Alkalisalze enthalten. Ohne Weiteres ergab sich auch für solche Flüssigkeiten die Vermischung des Harnextractes mit Gyps als ein sehr ungeeignetes Verfahren, obgleich es bei Flüssigkeiten, welche nur Hippursäure enthalten, recht befriedigende Resultate gibt. Die früher beschriebene Methode, ganz genau befolgt, gab aber da, wo Benzoesäuresalze und Hippursäure-

---

durch Essigäther aufgenommene Harnstoffmenge um so geringer ausfällt, je reiner und absoluter der angewandte Alkohol ist", und wo sie von der Nothwendigkeit sprechen, bei der Untersuchung der Organe und des Blutes genau die **Schmiedeberg**'sche Methode zu befolgen (a. a. O. S. 270 u. 271).

1) Revue mensuelle de médicine troisième année. 1879. VII.

salze gleichzeitig anwesend waren, stets so sichere Resultate, dass wir an ihrer Verlässlichkeit auch nicht einen Augenblick mehr zweifeln können.

Zum Belege dieser Behauptung theilen wir folgende Versuche mit.

Versuch I. 100 C.-Ctm. Harn werden mit $2^1/_2$ C.-Ctm. Sol. Benz. natr., $6^2/_3$ proc. und $2^1/_2$ C.-Ctm. Sol. Hipp. natr. (5 proc.) vermischt, die Flüssigkeit mit Carb. sodae ein wenig alkalisch gemacht, eingedampft und weiter nach der Methode Jaarsveld-Stokvis bearbeitet.

Quantum Harn.	Quantum zugesetzter Benzoesäure.	Quantum zugesetzter Hippursäure.	Quantum zurückgeführter Benzoesäure.	Quantum zurückgeführter Hippursäure.
100 C.-Ctm.	166 Mgrm.	85,18 Mgrm.	125 Mgrm.	82,2 Mgrm.

Versuch II. 50 C.-Ctm. stark eiweisshaltigen sauren Harns werden mit 750 Mgrm. (15 C.-Ctm. Sol. Hipp. natr. [5 proc.]) Hippursäure vermischt. Sie werden während 24 Stunden im Brütofen erhitzt und hiernach bearbeitet.

Quantum Harn.	Quantum zugesetzter Hippursäure als Benzoesäure gewogen.	Freie Benzoesäure.	Gebundene Benzoesäure.	Total zurückgeführt.
50 C.-Ctm.	511 Mgrm.	464 Mgrm.	37,5 Mgrm.	501,5 Mgrm.

Versuch III. Dieselbe Quantität Harn, mit derselben Menge Hipp. natr. Erhitzung im Brütofen während 12 Stunden.

Quantum Harn.	Quantum zugesetzter Hippursäure als Benzoesäure gewogen.	Freie Benzoesäure.	Gebundene Benzoesäure.	Total zurückgeführt.
50 C.-Ctm.	511 Mgrm.	49 Mgrm.	405 Mgrm.	454 Mgrm.

Versuch IV. Zu 15 C.-Ctm. frischem defibrinirtem Kaninchenblut werden 15 C.-Ctm. Sol. Hipp. natr. [5 proc.] zugesetzt. Diese Masse wird mit einer concentrirten Glaubersalzlösung unter Zusatz einiger Tropfen Essigsäure gekocht, hiernach filtrirt. Das Filtrat wird wiederum nach der Methode Jaarsveld-Stokvis bearbeitet.

Quantum Blut.	Quantum zugesetzter Hippursäure als Benzoesäure gewogen.	Freie Benzoesäure.	Gebundene Benzoesäure.	Total zurückgeführt.
15 C.-Ctm.	511 Mgrm.	6,5 Mgrm.	461 Mgrm.	467,5 Mgrm.

Versuch V. Dem nämlichen Quantum Blut wird das nämliche Quantum Hippursäure zugesetzt. Das Hipp. natr. enthaltende Blut wird vor der Bearbeitung während 24 Stunden auf Körpertemperatur erhitzt.

Quantum Blut.	Quantum zugesetzter Hippursäure als Benzoesäure gewogen.	Freie Benzoesäure.	Gebundene Benzoesäure.	Total zurückgeführt.
15 C.-Ctm.	511 Mgrm.	100 Mgrm.	349,5 Mgrm.	449,5 Mgrm.

Versuch VI. Es wurden zu 50 C.-Ctm. einer nach $\bar{A}$ leicht sauer gemachten Hühnereiweisslösung (0,87 proc.) 20 C.-Ctm. Sol. Hipp. natr. (5 proc.) = 0,6815 Grm. Benzoesäure zugesetzt. Die Flüssigkeit wird während 24 Stunden auf Körpertemperatur erhitzt und bearbeitet.

Quantum Hühnereiweisslösung 0,87 pCt.	Quantum zugesetzter Hippursäure als Benzoesäure gewogen.	Reaction.	Freie Benzoesäure.	Gebundene Benzoesäure.	Total zurückgeführt.
50 C.-Ctm.	681,5 Mgrm.	Sauer.	5,5 Mgrm.	605,5 Mgrm.	611 Mgrm.

Durch das Resultat dieser Versuche ist, wie wir glauben, die Verlässlichkeit der angewendeten Methode genügend bewiesen, und können wir nur von derselben behaupten, dass sie sich auch in Bezug auf schnelle und bequeme Verarbeitung in jeder Hinsicht bewährt hat.

Nur wollen wir noch auf einige kleine Schwierigkeiten, welche sich bei dem Gebrauche bisweilen einstellen, aufmerksam machen.

Es kommt nämlich nicht so ganz selten vor, dass, wenn man den eingedampften mit Salzsäure behandelten Urin mit Aether aceticus schüttelt und extrahirt, die Trennung der beiden Flüssigkeiten (der wässerigen und ätherischen) in zwei übereinander stehende Lagen im Scheidetrichter nicht recht gelingen will. Ein sehr reichlicher Zusatz von Essigäther genügte dann und wann zur Ueberwindung dieser Schwierigkeit, jedoch nicht immer. In allen Fällen bewirkte aber der Zusatz einiger Tropfen absoluten Alkohols die völlige und zum Decantiren unerlässliche Trennung der Flüssigkeiten.

Das von Schröder zu diesen Zwecken empfohlene Kochsalz führte wenigstens bei unseren Bestimmungen nicht zum Ziel.

Kapitel I.

Versuche und Beobachtungen über die Spaltung der Hippursäure im lebenden Organismus.

Nachdem wir die von uns bei unseren Untersuchungen benützte Methode genügend besprochen haben, befassen wir uns in erster Linie mit der Mittheilung einiger von uns über die Spaltung der Hippursäure im lebenden Organismus angestellten Untersuchungen.

Unsere ersten Versuche gingen darauf hin, festzustellen, ob die

in den thierischen lebenden Organismus eingebrachte Hippursäure eine Zersetzung erfährt, und ob sich diese Zersetzung im Harn nachweisen lässt.

Die Versuche wurden 1. bei Hunden, 2. bei Kaninchen und 3. bei kranken Menschen angestellt.

1. Der zu unseren Versuchen verwendete weibliche Hund, 10 Kgrm. wiegend, wurde während einiger Tage täglich mit 250 Grm. Pferdefleisch, 50 Grm. Speck, 250 Grm. Brod, 10 Grm. Salz und Wasser ad libitum gefüttert.

Der Harn wurde 4 mal täglich mit dem Katheter entleert und sorgfältig zur Bestimmung der in der 24 stündigen Harnmenge anwesenden Hippursäure und Benzoesäure aufbewahrt. Die Hippursäure wurde als Natronsalz in wässeriger Lösung entweder in den Magen gebracht, oder subcutan einverleibt.

Nachdem wir uns am 15. Juni 1882 überzeugt hatten, dass der Harn des Hundes bei der verabreichten Nahrung weder freie Benzoesäure noch Hippursäure enthielt, wurden dem Hunde am 16. Juni 1882 50 C.-Ctm. 5 proc. Sol. Hipp. natr. = 2,5 Grm. Hippursäure = 1,7035 Grm. Benzoesäure in den Magen gebracht.

Die in 24 Stunden entleerte Harnmenge war 580 C.-Ctm., ihre Farbe hellgelb; sie war von schwach saurer Reaction und hatte ein spec. Gew. von 1025.[1])

Freie Benzoesäure wurde nicht aufgefunden.

Die im Harne enthaltene gebundene Benzoesäure betrug 0,659 Grm.

Am 19. Juni 1882 wurden aufs Neue 100 C.-Ctm. einer 5 proc. Hipp.-natr.-Lösung (5 Grm. Hippursäure = 3,407 Grm. Benzoesäure) in den Magen gebracht.

Die in 24 Stunden entleerte Harnmenge betrug 690 C.-Ctm., die Farbe war hellgelb, die Reaction schwach sauer, das spec. Gew. 1029.

Wieder wurde keine Spur freier Benzoesäure gefunden.

Die Quantität gebundener Benzoesäure betrug 3,29 Grm.

Der den folgenden Tag entleerte wenig saure Harn (630 C.-Ctm. von 1023 spec. Gew.) enthielt weder freie noch gebundene Benzoesäure.

Aus diesem Versuche ergibt sich also, dass die Hippursäure im Organismus des Hundes nicht gespalten wird und innerhalb 24 Stunden wieder vollkommen aus dem Körper entfernt sein kann.

Am 22. Juni 1882 wurden dem Hunde zweimal 2,5 Grm. Hippursäure als Hipp. natr. subcutan einverleibt. Die Menge des in 24 Stunden ausgeschiedenen hellgelben sauren Harns betrug 880 C.-Ctm., das spec. Gew. war 1017.

Der Harn enthielt keine freie Benzoesäure, die zurückgebliebene Menge gebundener Benzoesäure betrug 2,94 Grm.

---

1) Anmerkung. Zur Bestimmung der Hippursäure wurden 200 C.-Ctm. dieses Harns nach der beschriebenen Methode bearbeitet, jedoch war dem eingedampften Harn statt Salzäure Phosphorsäure zugesetzt.

Die Untersuchungen beim Hunde hatten also keine Facta ergeben, aus welchen auf eine Spaltung der Hippursäure im lebenden Organismus geschlossen werden konnte.

2. Die nun folgenden Versuche wurden an Kaninchen angestellt, bei welchen früher aus dem Verhalten des Harns auf eine Zersetzung der Hippursäure im Organismus als auf eine ziemlich normale Erscheinung geschlossen worden war.[1]

Die ersten Versuche wurden bei einem 2150 Grm. wiegenden Kaninchen A angestellt, welches als Nahrung 3mal täglich mittelst einer Magensonde 70 C.-Ctm. Milch plus 15 C.-Ctm. aufgelösten Liebig'schen Fleischextract (40 Grm. Liebig's Fleischextract gelöst in 120 C.-Ctm. Wasser) erhielt.

Nach 2 Tagen aber stellten sich bei dem Kaninchen Durchfälle ein. In Folge dessen veränderten wir die Nahrung und das Thier erhielt jetzt 3mal täglich Milch mit 30 C.-Ctm. einer 5proc. Gelatinelösung.

Nachdem das Kaninchen durch diese Nahrung innerhalb einiger Tage sein früheres Körpergewicht zurückgewonnen hatte, untersuchten wir den normalen Harn auf Benzoesäure und Hippursäure.

Beide Substanzen fehlten darin vollständig.

Jetzt gingen wir zum Versuche über. — 26. Juni 1882 wurden dem Kaninchen A 30 C.-Ctm. Hipp.-natr.-Lösung (5proc.) in den Magen gebracht. Die Harnuntersuchung ergab Folgendes:

Quantum Harn.	Reaction.	spec. Gew.	Eingeführte Menge Hippursäure als Benzoesäure gewogen.	Freie Benzoesäure.	Gebundene Benzoesäure.
300 C.-Ctm.	Amphoter.	1010	1,022 Grm.	0,4275 Grm.	0,5015 Grm.

Am 29. Juni 1882 wurden demselben Kaninchen 30 C.-Ctm. Sol. Hipp.-natr. (5proc.) subcutan injicirt. Die Harnuntersuchung ergab:

Quantum Harn 220 C.-Ctm.
Farbe gelblich-trübe.
Reaction neutral.
Spec. Gew. 1018.
Freie Benzoesäure = 0,184 Grm.
Gebundene Benzoesäure nicht bestimmt.

Während also dieser erste Versuch eine nicht unbedeutende Spaltung der Hippursäure sowohl nach Injection in den Magen, wie nach subcutaner Injection hatte erkennen lassen, wurden jetzt folgende Versuche mit zwei anderen Kaninchen angestellt.

Kaninchen B. Körpergewicht 1750 Grm. Pflanzennahrung.

23. Juni 1882. Der Harn enthält 240 Mgrm. Benzoesäure und 208 Mgrm. Hippursäure.

1) Jaarsveld und Stokvis, Dieses Archiv. Bd. X. S. 293.

26. Juni 1882. Injection von 30 C.-Ctm. Hipp.-natr.-Lösung in den Magen. Injicirte Menge Hippursäure als gebundene Benzoesäure berechnet = 1,022 Grm.

280 C.-Ctm. wenig alkalisch reagirenden Harns (spec. Gew. 1017) enthalten keine freie Benzoesäure, wohl 1,225 Grm. gebundene Benzoesäure.

28. Juni 1882. Subcutane Injection von 30 C.-Ctm. 5proc. Sol. Hipp. natr. = 1,022 Grm. gebundener Benzoesäure.

480 C.-Ctm. alkalisch reagirenden Harns (spec. Gew. 1016) enthalten 856 Mgrm. freie Benzoesäure und 1,029 Grm. gebundene Benzoesäure.

Hungerzustand. Keine Nahrung vom 1. Juli 1882 11 Uhr bis 3. Juli 1882 11 Uhr.

2. Juli 1882. Injection von 30 C.-Ctm. Hipp.-natr.-Lösung (5 proc.) = 1,022 Grm. gebundener Benzoesäure in den Magen.

84 C.-Ctm. sauren Harns (spec. Gew. 1025) enthalten keine Spur freie Benzoesäure, wohl aber 0,964 Grm. gebundene Benzoesäure.

Nahrung mit Milch, Fleischextract und Gelatinelösung vom 3. bis 10. Juli 1882.

8. Juli 1882. Injection von 30 C.-Ctm. 5 proc. Sol. Hipp. natr. in den Magen (1,022 Benzoesäure).

190 C.-Ctm. schwach sauren Harns (spec. Gew. 1022) enthalten 21 Mgrm. freie Benzoesäure, 625 Mgrm. gebundene Benzoesäure.

Pflanzliche Nahrung vom 10. Juli 1882 an.

Am 12. Juli 1882 30 C.-Ctm. Hipp.-natr.-Lösung (5 proc.) = 1,022 Grm. Benzoesäure in den Magen.

170 C.-Ctm. alkalischen Harns enthalten 414 Mgrm. freie Benzoesäure und 395 Mgrm. gebundene Benzoesäure.

Kaninchen C. Körpergewicht = 1650 Grm.

Hungerzustand vom 30. Juni 1882 3 Uhr bis 2. Juli 3 Uhr.

30. Juni 1882. Subcutane Injection von 80 C.-Ctm. Hipp.-natr.-Lösung (5 proc.) = 1,022 Grm. Benzoesäure.

130 C.-Ctm. sauer reagirenden Harns enthalten keine Spur freier Benzoesäure, 0,626 Grm. gebundene Benzoesäure.

1. Juli 1882. Subcutane Injection von 30 C.-Ctm. Hipp.-natr.-Lösung (5 proc.) = 1,022 Grm. Benzoesäure.

61 C.-Ctm. sauer reagirenden Harns (spec. Gew. 1026) enthalten keine Spur freier Benzoesäure, wohl aber 1,100 Grm. gebundene Benzoesäure.

Pflanzliche Nahrung vom 2. Juli an.

8. Juli 1882. Injection von 30 C.-Ctm. 5 proc. Hipp.-natr.-sol. = 1,022 Grm. Benzoesäure in den Magen.

150 C.-Ctm. alkalisch reagirenden Harns (spec. Gew. 1022) enthalten 477 Mgrm. freie Benzoesäure und 367 Mgrm. gebundene Benzoesäure.

Aus diesen Versuchen geht mit Sicherheit hervor, dass in dem sauren Harne des hungernden Kaninchens keine freie Benzoesäure, weder nach Einführung in den Magen noch nach subcutaner Injection von Hippursäure, beobachtet wird.

Dagegen wird beim normal mit Pflanzen gefütterten Thiere mit einer einzelnen Ausnahme nach der Einverleibung der Hippursäure stets eine sehr bedeutende Menge freier Benzoesäure gefunden, aus welcher eine Spaltung der Hippursäure mit Sicherheit hervorzugehen scheint.

Andererseits ergibt sich bei einer hauptsächlich eiweissreichen Nahrung eine, wenn auch sehr geringe, dennoch unverkennbare Spaltung dieser Säure.

Endlich wollen wir noch zwei Versuche über die Zerlegung der Hippursäure im menschlichen Organismus bei pathologischen Zuständen hier einreihen.

3. Beide Patienten fieberten; der eine war ein typhöser (Typhus abdominalis), der andere ein Phthisiker mit hoher Temperatur.

Versuch I. Typhus abdominalis.

4. Juli 1882. Quantum Harn in 24 Stunden 1300 C.-Ctm., spec. Gew. 1012, Reaction alkalisch.

Es wurden im Ganzen gefunden 0,221 Grm., davon
freie Benzoesäure . . . . 0,078 Grm.
gebundene Benzoesäure 0,143 Grm.

5. Juli 1882. Patient hatte am 4. Juli 5 Grm. Hippursäure = 3,407 Grm. Benzoesäure gebraucht.

Quantum Harn innerhalb 24 Stunden = 2370 C.-Ctm. Reaction alkalisch. Spec. Gew. = 1017.

Es wurden im Ganzen gefunden 2,883 Grm., davon
freie Benzoesäure . . . . . 0,403 Grm.
gebundene Benzoesäure . 2,48 Grm.

Versuch II. Phthisis pulmonum.

Temperatur.

	Morgens		Abends	
	8 Uhr	12 Uhr	4 Uhr	8 Uhr
19. Juli	39°	38,7°	40°	39,6°
20. „	38,8°	38,5°	39,6°	40°
21. „	39°	38,4°	38,8°	39°
22. „	38,3°	39,3°	40,3°	40,5°

21. Juli 1882. Der Patient erhielt am 20. Juli als Medicament 5 Grm. Hippursäure = 3,407 Grm. Benzoesäure.

Quantum Harn innerhalb 24 Stunden 730 C.-Ctm. Reaction sauer. Spec. Gew. 1022.

Im Ganzen wurden gefunden 0,450 Grm., davon
freie Benzoesäure . . . . . 0,005 Grm.
gebundene Benzoesäure . 0,445 Grm.

Bei der Zusammenstellung dieser Versuche frappirte uns unwillkürlich die Thatsache, dass sich keine oder wenigstens eine höchst unbedeutende Zerlegung der Hippursäure in allen den Fällen vorfindet, in welchen der Harn sauer oder wenig sauer befunden wird, dass dagegen da, wo der gesammelte Harn alkalisch reagirt, eine beträchtliche Spaltung der Hippursäure beobachtet wird.

An diese Thatsache schliesst sich unmittelbar die Frage an, welcher Einfluss der alkalischen Reaction des Harns auf die Zerlegung der Hippursäure zugeschrieben werden muss.

Zur experimentellen Beantwortung dieser Frage wurde nochmals der Hund verwendet, dessen Harn wir durch die Verabreichung organisch-saurer Salze alkalisch zu machen versuchten.

Noch einmal wird hier hervorgehoben, dass sich beim Hunde nichts von einer Spaltung der Hippursäure ergab, wie die Säure auch einverleibt wurde, so lange der Hund gemischte Kost zu sich nahm und die Reaction des Harns sauer war.

Wir fütterten jetzt den Hund 3 mal täglich mit Milch, in welcher Tartras natr. gelöst war, und zwar so, dass auf jede 50 C.-Ctm. Milch 5 Grm. Tartras natr. kam und der Hund in 24 Stunden 3 mal 5 Grm. Tartras natr., also 15 Grm. erhielt.

Nachdem unter diesen Bedingungen der Harn deutlich alkalisch geworden war, brachten wir am 11. Juli 1882 5 Grm. Hippursäure (3,407 Grm. Benzoesäure) in den Magen.

Die Harnanalyse ergab folgende Resultate:

Quantum Harn 780 C.-Ctm., Spec. Gew. 1019, Reaction alkalisch.

Es wurden im Ganzen gefunden 1,860 Grm., davon
freie Benzoesäure . . . . . 0,290 Grm.
gebundene Benzoesäure . 1,57 Grm.

Am 12. Juli 1882 wurde der Versuch mit derselben Menge Hippursäure wiederholt.

Die Harnanalyse ergab Folgendes:

Quantum Harn 650 C.-Ctm., Spec. Gew. 1023, Reaction wenig alkalisch.

Es wurden im Ganzen gefunden 4,027 Grm., davon
freie Benzoesäure . . . . . 0,097 Grm.
gebundene Benzoesäure . 3,93 Grm.

Man sieht, dass die Ausscheidung der eingeführten Hippursäure nach 24 Stunden noch nicht beendigt ist, da die ausgeschiedene Menge am 12. Juli die eingeführte übertrifft. Dieses Plus stammt offenbar noch von dem vorhergehenden Tage.

Von mehr Interesse für die uns beschäftigende Frage ist das Ergebniss, dass, während sonst beim Hunde aus der Harnuntersuchung sich keine Spaltung der Hippursäure nachweisen lässt, diese jetzt bei der alkalischen Reaction deutlich hervorgeht.

Es stimmt dieses Ergebniss vollkommen mit dem bei Kaninchen erhaltenen. Es wird ja auch bei diesen Thieren nur dann eine Spaltung der Hippursäure beobachtet, wenn der Harn alkalische Reaction zeigt, während sie bei dem sauer reagirenden Harne ganz fehlt.

Wenn wir jetzt diese Resultate mit den früher angestellten[1]) Untersuchungen über die Zerlegung der Hippursäure nach dem Genuss dieser Säure beim Menschen vergleichen, so finden wir in den zwei Fällen, bei welchen eine Spaltung der Hippursäure sich ergab, die Reaction des Harns das eine Mal (Nephritis parenchymatosa) als sauer, das andere Mal (Amyloidniere) als alkalisch angegeben. Zwar ist in dem alkalischen Harn die Spaltung eine viel bedeutendere, sie ist aber dennoch in dem anderen Falle, in welchem der Harn fortwährend sauer reagirte, eine so bedeutende, dass fast die Hälfte der eingeführten Hippursäure als freie Benzoesäure im Harn erscheint.

In einem dritten Falle (chronische Nephritis, Eiweissgehalt schwankt zwischen 0,16 und 0,32 pCt.), in welchem Versuche über Spaltung der Hippursäure von Herrn Beyers angestellt wurden, enthielt der immer sauer reagirende Harn nach dem Genusse von 4 Grm. Hippursäure den einen Tag 67,5 Mgrm., den anderen Tag 361 Mgrm. freie Benzoesäure, also jedenfalls ziemlich beträchtliche Mengen.

Es ist hieraus ersichtlich, dass die alkalische Reaction des Harns nicht als die alleinige Ursache der Hippursäurezerlegung betrachtet werden kann, sondern dass diese Spaltung auch noch von anderen Einflüssen abhängig sein muss.

Dieser Einfluss ist nun in den vorliegenden Fällen nicht weit zu suchen. Es ist die Nephritis oder der Eiweissgehalt des Harns, da wir ja bis jetzt unter keinen anderen Umständen bei sauer reagirendem Harn einer Spaltung der Hippursäure begegnet sind.

---

1) Jaarsveld u. Stokvis, Dieses Archiv. Bd. X. S. 290, 291.

Fassen wir die von uns bis jetzt gewonnenen Resultate zusammen, so ergibt sich, dass eine Spaltung der Hippursäure im Organismus stattzufinden scheint:

1. Wenn ein alkalisch reagirender Harn secernirt wird.
2. Wenn der Harn eine nicht zu geringe Menge Eiweiss enthält.

Kapitel II.

Erklärung der Thatsachen, welche eine Spaltung der Hippursäure zu beweisen scheinen.

Schon seit längerer Zeit ist es bekannt, dass die Hippursäure sich in faulenden Flüssigkeiten mit alkalischer Reaction sehr leicht zersetzt.

Die darüber in der Literatur[1]) vorhandenen Angaben sind zahlreich und einstimmig.

Unseres Wissens aber hat man nie den Begriff der Fäulniss so weit ausgedehnt, dass man den erst seit mehreren Stunden gesammelten Harn der Herbivoren als eine faulende Flüssigkeit betrachtet hat. Nichtsdestoweniger ist es von vorneherein durchaus nicht unmöglich, dass der alkalische Harn der Kaninchen schon sehr bald fault, und dass die in diesen Harnen sich vorfindende freie Benzoesäure erst ausserhalb des Organismus durch Fäulniss oder Gährung aus der darin anwesenden Hippursäure entstanden ist.

---

1) Schlossberger, Lehrbuch der organischen Chemie. 1860. S. 561. „Bei Anwesenheit verschiedener sich zersetzender organischer Stoffe (Proteinkörper u. s. w.) zerfällt die Hippursäure sehr leicht in Benzoesäure und andere nicht näher erforschte Materien, daher bei manchen Methoden ihrer Darstellung aus Harn grosser Verlust erlitten wird“.

Hoppe-Seyler, Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. 1875. S. 184. „Dieselbe Zerlegung erleidet die Säure durch Fermente in der wässerigen Lösung ihrer Salze, besonders durch faulenden Harn; zu ihrer Darstellung kann daher nur frischer Harn benutzt werden, da oft schon nach 24 Stunden der grösste Theil in der angegebenen Weise zerlegt ist“.

Dr. Beale, Urine, Urinary Deposits and Calculi. 1864. p. 99. „It is very easily decomposed into benzoic acid especially in the presence of extractive matters and other constituents of the urine. In testing for this substance, the perfectly fresh urine only should be employed“.

Thudichum, Pathology of the urine. 1877. p. 148. „Under the influence of a ferment in the presence of an alkali hippuric acid undergoes the same decomposition into benzoic. acid and glykokoll“.

Wurtz, Dictionnaire de Chimie. 1873. p. 26. „Il existe dans l'urine des chevaux ainsi que dans l'urine humaine, comme l'a montré M. Boussingault, un ferment qui transforme aussi l'acide Hippurique suivant l'équation ci-dessus“ Glycocolle et Acide benzoique).

Ausserdem konnte vielleicht die alkalische Reaction als solche auf die Zerlegung der Hippursäure von Einfluss sein und so war es zunächst nöthig, die Zerlegbarkeit der Hippursäure in verschiedenen Flüssigkeiten alkalischer Reaction zu studiren.

Unsere ersten Versuche bezogen sich auf frisch gelassenen menschlichen Harn, von welchem 100 C.-Ctm. mit Natrumcarbonat stark alkalisch gemacht wurden. Es wurden dann 30 C.-Ctm. 5proc. Sol. Hipp.-natr. = 1,022 Grm. Benzoesäure zugesetzt und die Flüssigkeit während 24 Stunden im Wasserbade auf Körperwärme erhitzt.

Nach 24 Stunden wurden in dieser Flüssigkeit, obgleich sie sich eigentlich durchaus nicht als eine faulende verhielt, 50 Mgrm. freie Benzoesäure gefunden.

In einem zweiten Versuche, welcher sich von dem ersten nur dadurch unterschied, dass die Reaction statt stark alkalisch leicht alkalisch gemacht wurde, betrug die Menge der nach 24 Stunden gebildeten freien Benzoesäure 31 Mgrm.

Um jetzt die im Harn anwesenden Gährungs- und Fäulnissfermente auszuschliessen, wurden 30 C.-Ctm. einer reinen Lösung von Hipp. natr. (5proc.) mit ein paar Tropfen Natrumcarbonat versetzt und während 24 Stunden auf Körpertemperatur erhitzt. Dennoch war freie Benzoesäure gebildet, und zwar wurden 10 Mgrm. davon in der Flüssigkeit aufgefunden.

Der letztere Versuch zeigt, wie ausserordentlich leicht die Hippursäure in alkalisch reagirenden Flüssigkeiten zerlegt werden kann. Vollkommen reine Lösungen und reine Gläser waren zu dem Versuche verwendet, und wenn Fermente die Zerlegung bewirkt haben sollten, so mussten sie von aussen in die Flüssigkeit eingedrungen sein. Dies war durchaus nicht unmöglich.

Die Bechergläser, in welchen sich die Flüssigkeit befand, waren der Laboratoriumluft ausgesetzt gewesen und es konnten in den 24 Stunden organisirte und nicht organisirte Fermente sich darin niedergeschlagen haben.

Es wurde deshalb sofort ein Controlversuch angestellt, um den Einfluss von Fermenten absolut auszuschliessen.

Die mit Natrumcarbonat alkalisch gemachte Lösung von Hipp. natr. (5proc.) wurde recht tüchtig und während einiger Minuten gekocht, sodann in zwei Hälften vertheilt, von welcher die eine in ein enghalsiges Kölbchen gebracht wurde, das, während die Flüssigkeit noch siedete, mit einem baumwollenen Pfropfen verschlossen wurde. Das Kölbchen wurde darauf im Wasserbade 24 Stunden auf Körpertemperatur erhitzt (der baumwollene Pfropfen wurde vorher stark erhitzt).

In dieser Flüssigkeit blieb die Hippursäure vollkommen unverändert, es konnte keine Spur freier Benzoesäure darin aufgefunden werden, ebensowenig wie in derjenigen Hälfte der gekochten Flüssigkeit, welche gleich nach dem Kochen in Arbeit genommen wurde.

Wenn also die Hippursäure in alkalischen Flüssigkeiten, welche sich auf Körpertemperatur befinden, sehr leicht in Benzoesäure und Glykokoll zerfällt, so ist daran nicht die alkalische Reaction als solche schuld, sondern die in der Flüssigkeit anwesenden oder in dieselbe eingedrungenen Fermente, welche in alkalischer Flüssigkeit ihre Wirksamkeit leicht zu entfalten scheinen.

Nach diesen Ergebnissen können wir dreist behaupten, dass alle Untersuchungen, in welchen dieser leichten Spaltbarkeit der Hippursäure im alkalischen Harn keine Rechnung getragen ist, mit Bezug auf die Frage der Spaltung der Hippursäure im lebenden Organismus werthlos sind.

Es leuchtet ein, dass die von uns und Anderen nach Hippursäuregenuss im alkalischen Harn aufgefundene freie Benzoesäure durchaus nicht durch den Organismus als solche abgespalten zu sein braucht. Höchst wahrscheinlich ist sie im Gegentheil in den meisten Fällen der erste Ausdruck eines sehr schnell eintretenden Fäulnissprocesses, welcher ausserhalb des Organismus im Harn verläuft.

Die Intensität dieses Processes wird, alles Andere gleichgesetzt, u. a. gleichen Schritt halten mit der Zeit, innerhalb welcher der alkalisch reagirende Harn nach der Entleerung aus dem Thierorganismus zur Bearbeitung kommt. Je längere Zeit nach der Entleerung bis zur Bearbeitung verläuft, um so intensiver wird im Grossen und Ganzen die Spaltung, i. e. die im Harn sich vorfindende freie Benzoesäure sich ergeben.

Und so können wir den einzigen Fall, in welchem wir trotz einer schwach alkalischen Reaction im Kaninchenharn keine freie Benzoesäure nach dem innerlichen Gebrauch von 1,5 Grm. Hippursäure beobachteten (s. S. 195) vielleicht so erklären, dass zufälliger Weise dieser Harn bald nach der Entleerung in Arbeit genommen wurde.

Aus unseren in Kapitel I mitgetheilten Untersuchungen ergibt sich, dass auch im Harn mit saurer Reaction sich nach Hippursäuregenuss freie Benzoesäure vorfindet, wenn nämlich der Harn eine nicht zu geringe Menge Eiweiss enthält.

Es stellt sich daraus von selbst die Frage, inwieweit ausserhalb des Organismus die Spaltung der Hippursäure in einem sauren eiweissreichen Harn zu Stande kommen kann.

Um hierüber vollständig klar zu werden, machten wir Versuche mit sauren eiweisshaltigen Harnen. Diesem Harn wurde jedesmal die nämliche Menge Hippursäure als Hipp. natr. zugesetzt; darauf wurden die Flüssigkeiten im Wasserbade auf eine Temperatur von 35°—40° während 24 Stunden erhitzt.

Leider ist der Eiweissgehalt der verwendeten Harne nicht quantitativ bestimmt, und so müssen wir uns mit der einfachen Angabe: sehr viel Eiweiss, viel Eiweiss und ziemlich viel Eiweiss, begnügen.

Die Harne stammten von Patienten mit Nephritis parenchymatosa und Nephritis interstitialis.

Die Resultate sind in der nebenstehenden Tabelle zusammengefasst.

Die Resultate dieser Versuche sind recht beweisend. Sie stellen die Spaltbarkeit der Hippursäure in sauren eiweisshaltigen Harnen ausserhalb des Organismus ganz ausser Zweifel und zeigen, dass die Intensität dieser Zerlegung im Allgemeinen dem Eiweissgehalt des Harns proportional ist.

Aber nebst dem Eiweissgehalt ist die Dauer der Erhitzung für die Intensität der Zerlegung von grösster Bedeutung, wie sich aus folgenden Versuchen mit einem und demselben während verschieden langer Zeiten erwärmten Harn ergibt (s. die Tabelle S. 204).

Der bedeutende Einfluss der Erwärmungsdauer geht aus diesen Versuchen unzweifelhaft hervor.

Mit der Frage über das Wesen

Versuche über die Zerlegung der Hippursäure in eiweisshaltigem saurem Harn ausserhalb des Organismus.

Datum. 1882.	Quantum Harn.	Zugesetzte Menge Hippursäure als Benzoesäure gewogen.	Reaction.1)	Freie Benzoesäure: A.	Gebundene Benzoesäure: B.	Total.	Procentverhältniss. A : B.	Diagnose.	Bemerkungen.
25. Juli	50 C.-Ctm.	0,511 Grm.	sauer.	0,315 Grm.	0,108 Grm.	0,423 Grm.	74 : 26	Nephr. parench.	*Viel* Eiweiss.
25. "	50 "	0,511 "	"	0,129 "	0,279 "	0,408 "	31,6 : 68,4	" interst.	*Ziemlich viel* Eiweiss.
26. "	50 "	0,511 "	"	0,415 "	0,0175 "	0,4325 "	95 : 5	" parench.	*Viel* Eiweiss.
26. "	50 "	0,511 "	"	0,073 "	0,278 "	0,351 "	20,8 : 79,2	" interst.	*Ziemlich viel* Eiweiss.

1) Die Reaction zeigte nach der Beendigung des Versuchs keine Abnahme oder Veränderung.

dieses Spaltungsprocesses, und weiterhin mit der Frage, ob, wie Neubauer und Vogel[1]) u. A. meinen, diese Spaltung unter dem Einflusse der Micrococcus ureae vor sich geht, haben wir uns nicht weiter eingelassen.

Nun haben wir durch eigene Versuche constatiren können, dass auch ein saurer, ganz eiweissfreier normaler Menschenharn nach 24stündiger Erhitzung auf Körpertemperatur eine, wenn auch äusserst unbedeutende Spaltung der Hippursäure (von 216 Mgrm. 3 Mgrm., also im Verhältniss von 1,3 zu 98,7) nicht ausbleibt.

Auch in einer reinen mit Essigsäure stark sauer gemachten Hühnereiweisslösung (Eiweissgehalt 0,87 pCt.) war eine unbedeutende Spaltung nach 24 stündiger Erhitzung auf Körpertemperatur (von 611 Mgrm. 5,5 Mgrm., also ein Verhältniss von 0,9 zu 99,1) nicht zu verkennen.

Nach allen diesen Erfahrungen glauben wir deshalb der Meinung, welche die Spaltung der Hippursäure unter allen diesen Umständen dem Micrococcus ureae[2]) zuzuschreiben geneigt ist, nicht unbedingt beitreten zu können und vermuthen vielmehr, dass hier ein eigenes Ferment im Spiele ist, welches seine Wirksamkeit besonders leicht in eiweisshaltigem Harn offenbart.

Einfluss der Dauer der Erwärmung auf die Hippursäurezerlegung in saurem eiweisshaltigem Harn.

Datum. 1882.	Quantum Harn.	Zugesetzte Menge Hippursäure als Benzoesäure gewogen.	Reaction.	Freie Benzoesäure: A.	Gebundene Benzoesäure: B.	Total.	Procentverhältniss. A:B.	Diagnose.	Bemerkungen.
	C.-Ctm.	Grm.		Vielleicht	Grm.	Grm.			
1. Aug. A.	50	0,511	Sauer.	Spuren.	0,439	0,439	0 : 100	Nephr. parench.	Sehr viel Eiweiss.
1. „ B.	50	0,511	„	0,049 Grm.	0,405	0,454	10,8 : 89,2	„ „	
1. „ C.	50	0,511	„	0,464 „	0,0375	0,5015	90,1 : 9,9	„ „	

A wurde 6 Stunden, B 12 Stunden und C 24 Stunden erwärmt.

1) Siehe Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns u. s. w. 1881. S. 52.

2) Dass übrigens die Hippursäure ungemein leicht von dem Micrococcus ureae selbst bei gewöhnlicher Zimmertemperatur gespalten wird, davon haben wir

Betrachten wir im Licht dieser Thatsachen die von einem von uns im Verein mit Dr. Jaarsveld[1]) mitgetheilten Resultate, aus welchen eine Zerlegung der Hippursäure bei gewissen Nierenkrankheiten und auch eine mangelhafte Bildung von Hippursäure nach Benzoesäuregenuss bei Nierenaffectionen erschlossen wurde, so können diese Fälle, in welchen eine grosse oder geringe Menge freier Benzoesäure im alkalischen oder eiweissreichen Harn anwesend war, durchaus nicht als beweisend gelten.

Zur besseren Begründung unserer Ansicht scheint es uns nicht unzweckmässig, die bei der damaligen Gelegenheit mitgetheilten Fälle hier zusammenzustellen, welche zu dem Schlusse geführt haben, dass Nierenaffection die Hippursäurebildung nach Benzoesäuregenuss beinträchtigt (s. Tabelle S. 206).

Man ersieht leicht, dass keine freie Benzoesäure gefunden wird, so lange der Harn sauer reagirt, oder nur wenig Eiweiss enthält (I, III, V, VI).

Sobald aber der Harn alkalische Reaction zeigt, oder grosse Mengen Eiweiss enthält, findet man auch eine grössere oder kleinere Menge freier Benzoesäure, und zwar nimmt die Menge dieser freien Benzoesäure mit dem Eiweissgehalt des Harns jedesmal unzweifelhaft zu.

Diese Versuche bieten also keinen einzigen zwingenden Grund, weshalb auf eine Beschränkung der Hippursäurebildung nach Benzoesäuregenuss unter dem Einflusse von Nierenaffection geschlossen zu werden brauchte. Die erhaltenen Resultate können ja sehr leicht so erklärt werden, dass die Hippursäurebildung im Organismus keine Beschränkung, von welcher Art auch, erlitten hatte, und dass die normal gebildete Hippursäure unter dem Einflusse der alkalischen Reaction oder des Eiweissgehaltes in Folge eines Fermentationsprocesses im Harn selbst ausserhalb des Organismus zerlegt worden wäre.

Und so genügen weiter weder die von uns in Kapitel I mitgetheilten Untersuchungen, noch die von anderen Schriftstellern mitgetheilten Thatsachen, bei welchen Harnuntersuchungen vorgenommen

---

uns bestimmt überzeugen können. Aus einem ammoniakalischen Harn züchteten wir in einer geeigneten Nährflüssigkeit den von v. Jaksch beschriebenen Micrococcus ureae. Nachdem der Pilz einige Generationen durchgemacht hatte, wurde er bei neutraler Reaction bei Zimmertemperatur in eine Lösung von hippursaurem Natron gebracht. Nach einigen Tagen war die Hippursäure ganz in Benzoesäure verwandelt.

1) Dieses Archiv. Bd. X. S. 278.

Diagnose.	Eiweiss in 24 Stunden.	Eingeführte Menge Benzoesäure.	Ausgeschiedene Menge freier Benzoesäure.	Ausgeschiedene Menge gebundener Benzoesäure.	Procent-verhältniss.	Reaction.[1]
I. Normal	0	2 Grm.	0	—	0 : 100	Sauer.
III. Stauungsharn	Spuren.	1,2 "	0	0,395 Grm.	0 : 100	"
V. Nierenschrumpfung	0,745 Grm.	3 "		1,9166 "		"
VI. "	2,35 "	3 "	0	1,921 "	0 : 100	"
VIII. Amyloidniere	5,85 "	4,5 "	1,466 Grm.	0,895 "	62 : 38	Wenig sauer.
VII. "	8,31 "	3 "	1,284 "	0,2848 "	82 : 18	" "
X. Nephr. parench. chronica	10,19 "	3 "	1,32 "	0,428 "	76 : 24	Sauer.
IX. Nephr. parench. acuta	Sehr viel.	0,3 "	0,285 "	0	100 : 0	Wenig sauer.
II. Periph. Paralyse	0	3 "	0,805 "	1,200 "	41 : 59	Wenig alkalisch.
XI. Nephr. parench. chronica	18,68 "	3,75 "	1,749 "	0	100 : 0	Alkalisch

1) Siehe Jaarsveld's Inaugural-Dissertation, Tabelle I.

wurden, um eine Spaltung dieser Substanz im lebenden Organismus zu beweisen.

In keinem dieser Versuche ist der Leichtigkeit, mit welcher sich die Hippursäure ausserhalb des Organismus im Harn zerlegt, Rechnung getragen.

Sollte also diese Frage nach der Hippursäurespaltung im lebenden Organismus endgültig entschieden werden, so müsste eine neue Versuchsreihe angestellt werden.

An erster Stelle kam es dabei darauf an, den nach der Einführung der Hippursäure in den Organismus entleerten Harn so zu sammeln, dass jede Zerlegung der Hippursäure ausserhalb des Organismus im Harn selbst unmöglich gemacht wurde.

Wir führten deshalb in einer neuen Versuchsreihe bei Kaninchen die Hippursäure als Hipp. natr. entweder subcutan, oder direct in das Blut, oder in den Magen ein, nachdem wir, um jeden Einfluss des Aufenthalts des Harns in der Blase auszuschliessen, bei denselben eine Ureterfistel angelegt hatten.

Auf bekannte Weise suchten wir deshalb jedesmal die beiden Ureteren auf. In einen der Ureteren (in unseren Versuchen zufälligerweise immer den rechten Ureter) wurde eine kleine gläserne Canüle eingebracht und befestigt.

Wenn wir uns überzeugt hatten,

dass die Canüle gut sass und der Harn jedesmal stossweise in der Canüle emporstieg, wurde die Canüle mittelst eines Gummiröhrchens mit einem grösseren gläsernen Rohr verbunden, so dass der Harn regelmässig in ein Porzellanschälchen abtropfen konnte, in welchem sich 10 C.-Ctm. verdünnter Salzsäure (1 proc.) befanden.

Der andere Ureter wurde darauf ein einziges Mal dauernd, in allen anderen Fällen nur temporär während der Dauer des Versuchs unterbunden.

Der Versuch währte ungefähr 5—6 Stunden, die Kaninchen, bei welchen der eine Ureter nur temporär abgeschlossen war, blieben nach dem Versuche vollkommen wohl und munter.

Versuch I. Es wird einem Kaninchen C von 2250 Grm. Körpergewicht eine Ureterfistel angelegt. Danach Injection von 20 C.-Ctm. Sol. Hipp. natr. (5 proc.) in die Vena jugularis.

Von Mittags 2—7 Uhr Abends erhielten wir 23,5 C.-Ctm. Urin. Diese Menge wird sofort eingedampft und auf bekannte Weise bearbeitet. Die Harnuntersuchung ergab folgende Resultate.

Datum.	Eingeführte Menge Hippursäure als Benzoesäure gewogen.	Quantum Harn.	Reaction.	Freie Benzoesäure.	Gebund. Benzoesäure.
19. Juli.	0,681 Grm.	23,5 C.-Ctm	Amphoter.	0	0,330 Grm.

Versuch II. Einem Kaninchen D, Körpergewicht von 1900 Grm., wird eine Ureterfistel angelegt, der andere Ureter dauernd unterbunden. Hiernach subcutane Injection von 30 C.-Ctm. Hipp.-natr.-Lösung (5 proc.)

Von Mittags $2^1/_2$ bis Abends $10^1/_2$ Uhr erhielten wir ein Quantum Harn von 18 C.-Ctm. Es wurde diese Menge wieder sofort bearbeitet. Die Untersuchung ergab Folgendes:

Datum.	Eingeführte Menge Hippursäure als Benzoesäure gewogen.	Quantum Harn.	Reaction.	Freie Benzoesäure.	Gebund. Benzoesäure.
20. Juli.	1,022 Grm.	18 C.-Ctm.	Amphoter.	0	0,312 Grm.

Versuch III. Kaninchen E, 1700 Grm. Körpergewicht, Ureterfistel. Hiernach wurden 30 C.-Ctm. 5 proc. Sol. Hipp. natr. in den Magen gebracht und zur Steigerung der Harnsecretion 24,4 C.-Ctm. Chlornatriumsolution (0,75 proc.) in die Vena jugularis injicirt.

Von $3^1/_2$ Uhr Mittags bis Abends 9 Uhr erhielten wir eine Menge Harn von 28 C.-Ctm., welche sofort bearbeitet wird. Die Untersuchung ergab Folgendes:

Freie Benzoesäure 0
Gebundene Benzoesäure . . 0,344 Grm.

Das Resultat dieser Versuche ist ganz unzweideutig. Wenn man in den Organismus der Kaninchen Hippursäure auf irgend eine Weise

einführt, so enthält der frisch secernirte und vor Zersetzung geschützte Harn auch nicht eine Spur freier Benzoesäure.

Durch diese Ergebnisse ist die Spaltung der Hippursäure im Organismus der Kaninchen höchst unwahrscheinlich gemacht. Man muss jedoch zugeben, dass die Möglichkeit einer Spaltung im Organismus durch diese Versuche nicht widerlegt wird. Es liegt ja die Auffassung nicht fern, dass, obgleich eine Spaltung der Hippursäure in dem Blute und in den Geweben zu Stande käme, man im Harn davon nichts bemerkt, weil die Nieren das Vermögen haben, die Zerlegungsproducte der Hippursäure, die Benzoesäure und das Glykokoll, wieder synthetisch zusammenzufügen. In diesem Sinne haben sich schon früher Meissner und Shepard und später auch Jaarsveld ausgelassen, und die ganze werthvolle Versuchsreihe von Schmiedeberg und Bunge geht ja darauf aus, den Nieren die Hauptbedeutung bei der Synthese der Hippursäure zuzuweisen. Fügt man hinzu, dass Schmiedeberg das von ihm aufgefundene Histozym [1]) hauptsächlich deshalb nicht als ein postmortales Product betrachtet, weil es ihm gelang, auch beim lebenden Thiere die Spaltung der Hippursäure nachzuweisen, so ist es klar, dass die uns beschäftigende Frage nur durch Versuche gelöst werden kann, in welchen die Nierenfunction ganz aufgehoben ist.

Mit anderen Worten, wir müssten durch Blutuntersuchungen beim lebenden nephrotomirten Thiere festzustellen suchen, ob ungeachtet unserer bis jetzt erhaltenen negativen Resultate eine Spaltung der Hippursäure im Organismus dennoch existirt.

Versuch I. Bei einem gesunden Kaninchen wurden in der Rückenlage beide Nieren aufgesucht, am Hilus unterbunden und exstirpirt.

Hierauf wurden in die Vena jugularis 20 C.-Ctm. 5 proc. Sol. Hipp. natr. injicirt. Sieben Stunden nachher wurde das Thier durch Verblutung (Anschneiden beider Carotiden) getödtet.

Das aus den Carotiden strömende Blut wurde in ein Becherglas, in

---

1) Wie leicht frische, soeben dem Körper entnommene Nieren die Zersetzung der Hippursäure bewirken, zeigt folgender Versuch.

Es wurden einem Kaninchen beide Nieren exstirpirt und dieselben sofort in kleine Stücke zerhackt. — Den zerkleinerten Organen wurden 10 C.-Ctm. 5proc. Sol. Hipp. natr. = 0,5 Grm. Hippursäure = 0,3405 Grm. Benzoesäure zugesetzt.

Die Flüssigkeit wurde 24 Stunden auf Körpertemperatur erhitzt, hiernach filtrirt, das sehr leicht sauer reagirende Filtrat mit Sulph. natr. sol. und Essigsäure (zur Entfernung des Eiweisses) während einiger Zeit gekocht, die Flüssigkeit wiederum filtrirt, eingedampft und auf bekannte Weise bearbeitet. In dem Filtrat wurden 35 Mgrm. freie Benzoesäure und 41,3 Mgrm. gebundene Benzoesäure gefunden.

welchem sich 200 C.-Ctm. Alkohol von 95 pCt. befanden, aufgefangen. Das Quantum Blut betrug 34 C.-Ctm.

Die alkoholische Flüssigkeit wurde innig gemischt, dann filtrirt, das Filtrat bis zum gänzlichen Verschwinden des Alkohols eingedampft, der Rückstand in destillirtes Wasser aufgenommen, der wässerige Auszug aufs Neue eingedampft und mit HCl auf bekannte Weise bearbeitet. Es wurden im Ganzen erhalten 0,039 Grm., davon freie Benzoesäure = 0, gebundene Benzoesäure = 0,039 Grm.

Versuch II. Die beiden Nieren eines Kaninchens (Gewicht 1750 Grm.) werden exstirpirt.

Sofort darauf (Mittags 12¾ Uhr) werden 40 C.-Ctm. Sol. Hipp. natr. (5proc.) in den Magen gebracht.

Gegen 4 Uhr Nachmittags ungefähr liegt das Thier in Agone. Sofort wurde der Thorax geöffnet und dem rechten Herzen mittelst einer grösseren Pravaz'schen Spritze 11 C.-Ctm. Blut entzogen. Der Inhalt der Spritze wurde sogleich in ein Becherglas gebracht, in welchem sich eine gesättigte Lösung von schwefelsaurem Natron befand. Nach Essigsäurezusatz wurde die Flüssigkeit gekocht und filtrirt.

Das Filtrat wurde weiter eingedampft und bearbeitet.

Es wurden im Ganzen 4 Mgrm. gefunden, davon

freie Benzoesäure 0
gebundene Benzoesäure . . 4 Mgrm.

Im Inhalt des Magens waren noch 273 Mgrm. gebundener Benzoesäure, also 390 Mgrm. Hippursäure anwesend, daneben eine sehr winzige Spur freier Benzoesäure, welche aber nicht quantitativ bestimmt werden konnte.

Versuch III. Zu gleicher Zeit wurden bei einem anderen Kaninchen (Gewicht 1600 Grm.) ohne jede vorhergehende Operation 40 C.-Ctm. Sol. Hipp. natr. (5proc.) in den Magen hineingebracht.

Nach 5stündiger Zwischenzeit wurden bei diesem Thiere die beiden Carotiden durchgeschnitten und das Blut im Betrage von 40 C.-Ctm. sofort in 100 C.-Ctm. gesättigtem Sulph. natr. sol. aufgefangen und weiter bearbeitet, wie bei Versuch I beschrieben ist.

Es wurden im Ganzen 7 Mgrm. gefunden, davon

freie Benzoesäure 0
gebundene Benzoesäure . . 7 Mgrm.

Das Resultat dieser Untersuchungen ist absolut negativ; obgleich freie Benzoesäure im Blute sehr leicht, selbst spurweise aufzufinden ist, so wurde dennoch weder beim gesunden, noch beim nephrotomirten Kaninchen eine Spur dieser Säure im Blut gefunden.

Dieses Resultat steht mit den von Schmiedeberg bei Hunden erhaltenen Resultaten im Widerspruch.[1])

1) Dieses Archiv. Bd. XIV. S. 383.

Dieser fand nach dem Genusse der Hippursäure bei nephrotomirten Thieren freie Benzoesäure im Blute, wenn auch in sehr geringen Quantitäten.

Nichtsdestoweniger fanden wir keine Veranlassung, die Versuche bei Hunden zu wiederholen, da aus dem Verhalten des Harns bei normalen Hunden nach Hippursäuregenuss die Existenz einer Spaltung in ihrem Organismus durchaus nicht hervorgeht und da sich der Widerspruch zwischen seinen und unseren Resultaten auf andere Weise ganz leicht lösen lässt.

In Schmiedeberg's Versuchen ist über die Art des Blutsammelns nichts angegeben. Nur aus einem Versuche (S. 384) folgt, dass das Blut nicht sogleich in Bearbeitung genommen wurde, da die Auswaschung der Gefässe mit 1 proc. Kochsalzlösung ausdrücklich erwähnt wird.

Wenn nun in seinen Versuchen das Blut erst defibrinirt worden ist, oder jedenfalls eine kürzere oder längere Zeit zwischen der Entfernung aus dem Organismus und der Bearbeitung vorbeigegangen ist, so lässt sich die Differenz unserer Resultate leicht dadurch erklären, dass in unseren Untersuchungen das Blut sogleich in Alkohol oder in Sulph. natr. sol. aufgefangen wurde.

Wie leicht die Hippursäure sich im Blute schon nach kurzer Zeit zerlegt, und in welcher Weise diese Zerlegung durch Erwärmung auf Körpertemperatur gefördert wird, geht aus folgendem Versuche hervor.

Versuch. Einem Kaninchen wurden 30 C.-Ctm. Blut entnommen und dasselbe defibrinirt. Obiges Quantum wurde in zwei Theile, A und B, getheilt, jedem Theile wurden 15 C.-Ctm. Sol. Hipp. natr. (5 proc.) = 0,75 Grm. Hippursäure = 0,511 Grm. Benzoesäure zugesetzt.

Die eine Hälfte, A, wurde ungefähr während einer Stunde bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen, darauf wurden 25 C.-Ctm. gesättigter Sulph.-natr.-Lösung und Essigsäure zugesetzt und die Flüssigkeit gekocht.

Das von Eiweiss befreite Filtrat enthielt, auf bekannte Weise bearbeitet, freie Benzoesäure = 6,5 Mgrm., gebundene Benzoesäure = 461 Mgrm.

Die andere Hälfte, B, wurde während 24 Stunden auf Körpertemperatur erwärmt und nachher wie Portion A behandelt.

Sie enthielt freie Benzoesäure . . . . . 100 Mgrm.
gebundene Benzoesäure . 349,5 Mgrm.

Obgleich die Menge freier Benzoesäure, welche wir in Portion A vorfanden, eine geringe ist, so ist sie nichtsdestoweniger sehr bedeutungsvoll. Das Blut war nur eine Stunde mit der Hippursäure in Berührung, war durchaus nicht erhitzt und dennoch zeigte sich schon eine unverkennbare Spaltung der Hippursäure.

Wir wagen es deshalb die Vermuthung auszusprechen, dass die von Schmiedeberg vorgefundene Spaltung der Hippursäure nicht im Blute während des Lebens, sondern erst nach der Entleerung ausserhalb des Organismus zu Stande gekommen ist.

Aus unseren Versuchen geht also nichts hervor, woraus auf eine Spaltung der Hippursäure im Organismus der Herbivoren geschlossen werden müsste. Es scheint uns im Gegentheile das Ergebniss aller unserer Versuche darauf hinzuweisen, dass die Spaltung der Hippursäure bis auf Weiteres als eine postmortale Erscheinung zu betrachten und dem gesunden thierischen Organismus vollkommen fremd ist.

Findet nun vielleicht eine Spaltung der Hippursäure in pathologischen Zuständen statt?

Schon im Anfang unserer Untersuchungen, bevor wir die ungemein leichte Spaltbarkeit der Hippursäure unter dem Einflusse von Fermenten kennen gelernt hatten, war unsere Aufmerksamkeit auf diese Frage gerichtet.

Diese Frage interessirte uns um so mehr, als einerseits der eine von uns aus seinen mit Jaarsveld angestellten Versuchen bei Nephritikern eine derartige Spaltung erschlossen hatte, und andererseits weil Weyl und von Anrep in ihren Untersuchungen gefunden hatten, dass im Fieber die Bildung der Hippursäure aus Benzoesäure im Organismus stets mehr weniger eine Beeinträchtigung erfährt.

Ueber die Bedeutung der früher mitgetheilten Beobachtungen bei Nephritikern können wir uns kurz fassen. Die damals eruirten Thatsachen bedürfen durchaus einer erneuerten Bestätigung, welche nur geliefert werden kann durch Untersuchung des vollkommen frisch entleerten Harns, unter Umständen, welche eine Fermentation, i. e. eine Spaltung der Hippursäure ausserhalb des Organismus vollkommen ausschliessen.

Mit Bezug auf die Frage über den Einfluss des Fiebers auf die Spaltung der Hippursäure haben wir nur zwei Versuche angestellt. Der eine wurde bei einem Kaninchen, der andere beim Menschen gemacht.

Versuch I. Dem Kaninchen *a*, welches schon früher zu verschiedenen Untersuchungen benutzt worden war, wurde vom 16. Juli 1882 an jede Nahrung entzogen.

Am folgenden Tage, 17. Juli, wurden um 10 1/2 Uhr Morgens, nachdem die Temperatur des Thieres 39,1° ergeben hatte, einige Cubikcentimeter übelriechenden Eiters subcutan injicirt.

Es wurde von diesem Augenblicke an die Temperatur alle 2 Stunden

sorgfältig aufgenommen; um 2 Uhr war dieselbe 38,8°, um 4 Uhr 38,8°, um 6 Uhr 39°, um 8 Uhr 39,5°.

Um 8 Uhr Abends wurden dem hungernden Kaninchen 30 C.-Ctm. Sol. Hipp. natr. (5proc.) in den Magen injicirt.

Am 18. Juli 1882 Morgens wurde das Thier todt in seiner Stallung vorgefunden; der Körper war noch ziemlich warm und der Tod wahrscheinlich erst seit kurzer Zeit eingetreten.

Bei der Untersuchung der Blase ergab sich diese als vollkommen leer. Das ganze Quantum Harn, welches während des Versuchs ausgeschieden war, betrug 49 C.-Ctm.; dasselbe wurde so schnell wie möglich eingedampft und bearbeitet.

Es wurden im Ganzen gefunden 0,569 Grm., davon
freie Benzoesäure . . . . . . 0,012 Grm.
gebundene Benzoesäure . . 0,557 Grm.

Versuch II. Einem Patienten mit Phthisis pulmonum und hoher Temperatur wurden an einem gewissen Tage 5 Grm. Hippursäure als Hipp. natr. verabreicht.

In 24 Stunden wurden 730 C.-Ctm. Harn erhalten. Reaction sauer, spec. Gew. 1022.

Es wurden im Ganzen gefunden 0,4505 Grm., davon
freie Benzoesäure . . . . . . 0,0055 Grm.
gebundene Benzoesäure . . 0,445 Grm.

Obgleich in beiden Versuchen der saure eiweissfreie Harn, welcher also nicht zur Fermentation geeignet war, eine geringe Menge freier Benzoesäure enthielt, so glauben wir vorläufig nicht zu dem Schlusse berechtigt zu sein, dass im fiebernden Organismus eine Zerlegung der Hippursäure stattfindet.

Es ist ja nicht zu verkennen, dass die freie Benzoesäure vielleicht aus einer Zerlegung der Hippursäure im Harn nach der Entleerung, ausserhalb des Organismus hervorgegangen sein kann, und deshalb können auch diese Versuche vorläufig nicht als maassgebend betrachtet werden.

Während also der Einfluss des Fiebers auf eine mögliche Spaltung der Hippursäure im Organismus noch näher studirt werden muss, so beweist wenigstens folgender Versuch, dass eine künstliche Erhöhung der Körpertemperatur beim Kaninchen eine Spaltung der Hippursäure im Organismus nicht einzuleiten vermag.

Es wurde einem Kaninchen, welches früher schon öfters zu Versuchen benutzt war, während 2mal 24 Stunden jede Nahrung enthalten, und zwar vom 16.—18. Juli 1882.

Am 17. Juli wurde die Temperatur des Kaninchens sorgfältig constatirt, und zwar war dieselbe Morgens 39,3° und Nachmittags 3 Uhr 39,4°.

Jetzt wurden mittelst der Schlundsonde 30 C.-Ctm. Sol. Hipp. natr. (5proc.) in den Magen eingeführt. Gleich darauf wurde das Thier in

einen doppeltwandigen, zum Theil mit Wasser gefüllten Wärmekasten gebracht.

Die Körpertemperatur stieg in dem erwärmten Raume fortwährend, wie sich aus folgenden Zahlen ergibt.

3 h — m	Nachmittags	39,4 °
4 h — m	»	39,8 °
4 h 15 m	»	40,8 °
4 h 45 m	»	41,5 °
5 h — m	»	41,2 °

Nach einem zweistündigen Aufenthalte im Wärmekasten wurde das Thier in seinen Stall gebracht und der Harn bis zum nächsten Tage gesammelt.

Das erhaltene Quantum betrug in 24 Stunden 80 C.-Ctm., Reaction sauer.

Es wurden im Ganzen 0,806 Grm. gefunden, davon

freie Benzoesäure 0
gebundene Benzoesäure . . 0,806 Grm.

Es war also keine Spur der Hippursäure im Organismus gespalten worden.

Anhang.

Die mitgetheilten Untersuchungen werfen ein neues Licht auf die in der Literatur vorhandenen Versuche und Beobachtungen über die Bildung der Hippursäure aus Benzoesäure im thierischen Organismus.

Die meisten dieser Untersuchungen bedürfen einer Revision, insofern dabei auf die Möglichkeit der Zerlegung der vorhandenen Hippursäure in den zur Untersuchung benutzten Flüssigkeiten (Harn, Blut u. s. w.) nie genügend geachtet ist.

Eine Wiederholung dieser Versuche unter Bedingungen, welche in den zur Untersuchung kommenden Flüssigkeiten eine Hippursäurespaltung unmöglich machen, wäre also aus mehreren Gründen wünschenswerth.

Obgleich nun eine solche nicht auf unserem Wege lag und ausserdem die Zeit zu einer einigermaassen eingehenden Versuchsreihe fehlte, so konnten wir trotzdem nicht umhin, wenigstens über einen einzigen Punkt einige vorläufige Untersuchungen anzustellen.

Es war dieser Punkt die Hippursäurebildung nach Benzoesäuregenuss bei Herbivoren.

Aus den vielen Untersuchungen, welche in letzter Zeit mitgetheilt wurden, scheint einstimmig hervorzugehen, dass die Hippursäurebildung nach Benzoesäuregenuss bei Herbivoren niemals eine so vollständige ist wie bei Carnivoren.

Wenn auch in vielen anderen Hinsichten auseinandergehend, so

stimmen die Untersuchungen von Meissner und Shepard, Schmiedeberg, Weiske, Schröder, Roussin, Salomon wenigstens in diesem Punkte überein.

Wir stellten uns also zur Aufgabe, die Hippursäurebildung nach Benzoesäuregenuss bei einem Herbivoren (Kaninchen), bei welchem auch nach den Untersuchungen, welche durch den einen von uns im Verein mit Dr. Jaarsveld angestellt wurden, diese Synthese ziemlich unvollständig verläuft, unter Verhältnissen zu studiren, durch welche eine Spaltung der gebildeten Hippursäure so viel wie irgend möglich verhindert wird.

Deshalb wurde wie in unseren früheren Versuchen der aus einer Ureterfistel fliessende Harn sogleich in verdünnter Salzsäure aufgefangen.

Gleich der erste Versuch ergab eine ganz vollständige Synthese der eingeführten Benzoesäure; und dies war um so mehr bemerkenswerth, als die Menge der eingeführten Benzoesäure eine so überaus grosse war, dass von einer förmlichen Ueberschwemmung die Rede sein könnte und man die Furcht hegen könnte, es wäre die im Körper anwesende Menge Glykokoll eine zur vollständigen Synthese ungenügende.

Wir theilen jetzt diesen Versuch in extenso mit.

Versuch. Einem Kaninchen von 2100 Grm. Körpergewicht wurde um 12$^3/_4$ Uhr eine Ureterfistel angelegt, der andere Ureter temporär unterbunden.

Sofort hierauf wurden dem Thiere mittelst der Schlundsonde 30 C.-Ctm. einer 6$^2/_3$ proc. Sol. Benz. natr. (also 2 Grm. Benzoesäure) in den Magen gebracht, weiter wurden in die Vena jugularis 25 C.-Ctm. Sol. Chlor. natr. (0,75 proc.) injicirt.

Der Versuch währte 5—6 Stunden, in dieser Periode wurden 15 C.-Ctm. Harn aufgefangen.

Wie schon oben erwähnt, floss der Harn sogleich in 10 C.-Ctm. einer 1 proc. Salzsäurelösung. Die Harnuntersuchung wurde sogleich in Gang gesetzt und ergab folgende Resultate:

Freie Benzoesäure keine Spur.
Gebundene Benzoesäure 0,532 Grm.

Wenn also eine so vollständige Hippursäurebildung bei Herbivoren stattfinden kann und die widersprechenden Resultate Anderer einfach der Untersuchung schon in Fermentation begriffenen Harns zuzuschreiben sind, so tritt die zweite Frage an uns heran, ob die Synthese der Hippursäure bei Herbivoren in anderen Organen wie bei Carnivoren stattfindet, und ob überhaupt zwischen dem Processe dieser Synthese bei Carnivoren und Herbivoren eine Differenz besteht.

Salkowski, Salomon u. A. sind, wie man weiss, geneigt, diese Frage bejahend zu beantworten.

Um auf diese Frage, sei es denn auch nur eine vorläufige Antwort zu erhalten, haben wir bei Kaninchen die Quantitäten freier und gebundener Benzoesäure in dem mit den Ureterfisteln erhaltenen Harn bestimmt, nachdem die Benzoesäure als benzoesaures Natron entweder in das Blut, oder subcutan dem Thiere beigebracht war.

A. Versuch mit Injection in das Blut.

Kaninchen von 1900 Grm. Körpergewicht, mit Ureterfistel, der andere Ureter temporär unterbunden. Hiernach Injection von 30 C.-Ctm. Sol. Benz. natr. ($2\frac{1}{2}$ proc.) auf bekannte Weise in die Vena jugularis.

Dauer des Versuchs ungefähr 6 Stunden; Quantum des gesammelten und in HCl aufgefangenen Harns 68 C.-Ctm., Reaction amphoter.

Freie Benzoesäure 0,052 Grm.

Hippursäure, als gebundene Benzoesäure gewogen, 0,339 Grm.

B. Versuch mit subcutaner Injection.

Kaninchen von 1850 Grm. Körpergewicht, Ureterfistel, der andere Ureter temporär unterbunden.

Nachher subcutane Injection von 15 C.-Ctm. Sol. Benz. natr. (10 proc.) mit nachfolgender sehr langsamer Einspritzung von 25 C.-Ctm. Sol. Chlor. natr.(0,75 proc.) in das Blut.

Der Versuch dauerte 6 Stunden, das Quantum in verdünnter HCl aufgefangenen Harns betrug 12 C.-Ctm. Es wurde darin gefunden:

Freie Benzoesäure 0,017 Grm.

Hippursäure, als gebundene Benzoesäure gewogen, 0,098 Grm.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass sich auch bei Herbivoren, ganz abgesehen von Magen, Darm und Leber, in den Nieren eine sehr grosse Menge Hippursäure bilden kann. Nur scheinen die Nieren nicht ausschliesslich als die Organe zur Hippursäurebildung betrachtet werden zu können.

Bei der subcutanen Injection, sowie bei der Injection in das Blut wird bei unseren Versuchen immer ein gewisser Theil, und zwar verhältnissmässig beinahe dieselbe Menge (15 pCt.) der ausgeschiedenen Substanz, der Synthese entzogen.

Dieses Resultat ist kaum von einer Ueberschwemmung der Nieren mit Benzoesäure abhängig.

Bei der subcutanen Injection ist ja in derselben Zeit fast dreimal weniger der angeführten Substanz durch die Nieren ausgeschieden, und dennoch ist verhältnissmässig die Menge freier Benzoesäure noch etwas grösser wie bei der Injection in das Blut.

Betrachtet man diese Ergebnisse im Zusammenhang mit der

Thatsache, dass in unserem Versuche nach Einführung der Benzoesäure in den Magen eine ganz vollständige Synthese der angeführten Substanz beobachtet worden ist, so könnte man vielleicht daran denken, dass die im Blute vorhandene Menge Glykokoll zur vollständigen Synthese nicht ausreichte.

Immerhin bleibt es dann aber befremdend, dass bei zwei Thieren von beinahe demselben Körpergewicht und derselben Diät sich innerhalb desselben Zeitraums in dem Blute des einen eine Menge Glykokoll vorfindet, gross genug, um 339 Mgrm. Benzoesäure zu binden, während in dem Blute des anderen eine dreimal geringere Menge auf diese Weise nicht gebunden werden kann.

Vorläufig scheinen uns diese Versuche vielmehr dafür zu sprechen, dass nicht allein in die Nieren, sondern auch in den Magen, die Därme und die Leber der Ort der Hippursäurebildung verlegt werden muss. In dieser Beziehung meinen wir also den früher von Kühne und Hallwachs, Jaarsveld und Stokvis u. A. eingenommenen Standpunkt behaupten zu müssen.

Ebenso glauben wir, dass für den Augenblick noch kein zwingender Grund vorliegt, weshalb in Bezug auf den synthetischen Process der Hippursäurebildung eine essentielle Differenz zwischen Herbivoren und Carnivoren angenommen werden sollte.

Indessen werden über alle diese Fragen erst weitere Versuche endgültig Aufschluss geben können. Dass dabei immer der leichten Spaltbarkeit der Hippursäure unter dem Einfluss von Fermentationen Rechnung getragen werden muss, leuchtet nach allen unseren Mittheilungen ein und geht schliesslich noch aus folgendem Versuche hervor.

Versuch. Einem Kaninchen von 1600 Grm. Körpergewicht wurde eine Ureterfistel angelegt, der andere Ureter temporär unterbunden.

Hierauf wurden dem Thierchen 60 C.-Ctm. Sol. Benz. natr. ($6^2/_3$ proc., also 4 Grm.) in den Magen gebracht.

Mittags 12 Uhr begann der Versuch, die Menge des ausgeflossenen Harns betrug bis Abends 7 Uhr höchstens nur 5 C.-Ctm.

Bei einer genauen Untersuchung der Wunde ergab sich, dass die in den Ureter gebrachte gläserne Canüle sich gedreht, auf diese Weise den Ureter abgeschlossen und eine Harnstauung bewirkt hatte.

Die Canüle wurde jetzt entfernt, aufs Neue eingebracht, und nachdem der Weg wiederum frei gemacht war, ergab sich eine so rasche Abtröpfelung des Harns, dass in weniger wie 2 Stunden 29 C.-Ctm. leicht alkalisch reagirenden Harns gesammelt und bearbeitet werden konnten.

Es wurde im Harn gefunden:

Freie Benzoesäure 0,004 Grm.

Hippursäure, als gebundene Benzoesäure gewogen, 0,037 Grm.

Das Resultat dieses Versuchs stimmt also nicht mit demjenigen

des *Versuchs* S. 214, bei welchem die in den Magen gebrachte Benzoesäure vollständig als gebundene Benzoesäure (Hippursäure) mit dem Harn secernirt wurde, während hier eine kleine Menge freier Benzoesäure scheinbar der Synthese entzogen wurde.

Bedenkt man aber, dass die Abschliessung des Ureters zu einer Harnstauung geführt hat, dass also eine Fermentation des Harns unter dem Einflusse der alkalischen Reaction, des kleinen Eiweissgehaltes und der Körpertemperatur nicht ausgeschlossen war, so liegt es vielmehr auf der Hand, diese kleine Menge freier Benzoesäure von einer Zerlegung der schon gebildeten Hippursäure abhängig zu machen.

Am Schlusse unserer Untersuchungen glauben wir uns zu nachstehenden Conclusionen berechtigt:

1. Die Existenz eines Spaltungsprocesses im lebenden Organismus, wodurch die Hippursäure in Benzoesäure und Glykokoll zerlegt werden sollte, ist bis jetzt noch nicht genügend bewiesen.[1])

2. Die widersprechenden Resultate anderer Untersucher können vollständig erklärt werden aus der Leichtigkeit, mit welcher die Hippursäure ausserhalb des Organismus in thierischen Flüssigkeiten, hauptsächlich bei alkalischer Reaction und grossem Eiweissgehalt zerlegt wird.

---

1) Ein einziger Einwand könnte noch gegen diese Conclusion (aus Versuch II, 25. J. 1882) erhoben werden. In diesem Versuche fanden wir beim nephrotomirten Kaninchen im Mageninhalte nach Injection von Hippursäure wirklich eine Spur freier Benzoesäure. Da der Mageninhalt aber erst ungefähr 2 Stunden nach dem Tode des Kaninchens in Arbeit genommen ist, so ist auch hier Fermentation nicht ausgeschlossen und das Resultat bedeutungslos.

VI.

Experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie des Typhus abdominalis.

Mit besonderer Berücksichtigung der Trink- und Gebrauchswässer.

Von

Dr. Ludwig Letzerich.

(Hierzu Tafel V.)

I.
Einleitung.

Einer so verbreiteten Infectionskrankheit gegenüber, wie sie der Abdominaltyphus ist, die unter Umständen in den bestsituirten Gegenden theils sporadisch, theils endemisch oder epidemisch auftritt, hat sich die chemische Untersuchung der Gebrauchswässer auf eine Höhe der Vollkommenheit hinaufgearbeitet, dass es eigentlich wunderbar erscheint, dass trotz des so häufigen negativen Untersuchungsresultates die Krankheit überhaupt auftreten konnte, ohne die Entstehungsursache auf chemischem Wege zu ergründen.

So werthvoll und so unentbehrlich diese chemischen Untersuchungen sind, so vollständig unbrauchbar sind sie aber, wenn es sich darum handelt, die Ursachen zu erforschen, unter welchen der Abdominaltyphus durch die Benutzung inficirten Trinkwassers entsteht.

Schon während meiner 10jährigen Wirksamkeit als Arzt in Braunfels, einem Städtchen, welches ein Gebirgsstädtchen, fast ausser allem Verkehre abgelegen, eine sehr stabile Bevölkerung hat, hatten wir Aerzte Gelegenheit, in Häusern, die um bestimmte Brunnen gelegen, Abdominaltyphus zu beobachten. Berücksichtigt man, dass damals alle Brunnen sogenannte gegrabene waren, d. h. Brunnen, die durch Eingraben in die Erde bis zum undurchlässigen Schiefer Wasser gaben, dass die umliegenden Miststätten flache Gruben darstellten, die sehr leicht in Communication treten konnten mit dem Wasser in den sogenannten Brunnen, so begreift es sich leicht, dass die Verunreinigungen des Wassers als die Ursachen des Auftretens der Krankheit angesehen werden mussten. Trotzdem nun die qualitative chemische Untersuchung dieser Wässer kein positives Resultat ergab, der Geschmack aber, hier und da auch der Geruch als

bessere Reagentien, wenn ich so sagen darf, sich erwiesen, hat die mikroskopische Untersuchung erst wirklichen Aufschluss gegeben. Eine sehr wichtige Thatsache muss ich hier hervorheben, das ist der grosse Gehalt von Chlorverbindungen in den Wässern, welche relativ grössere Mengen niederer Organismen enthielten. Wenn die Reactionen auf salpeterige Säure, Ammoniak und Salpetersäure negativ ausfielen, war aber in solchen Fällen ein bedeutender Gehalt an Chlorverbindungen zu constatiren. Die Quelle der Chlorite fällt zusammen mit der Quelle, von welcher die in den Wässern suspendirten niederen Organismen stammen: aus der die betreffenden Wässer verunreinigenden Jauche.

Aehnliche Verhältnisse finden sich an dem Orte meiner jetzigen ärztlichen Wirksamkeit. Auch hier in der Mainebene sind es die mit Miststätten communicirenden gegrabenen sogenannten Brunnen, wenn auch mit kiesigem Untergrunde, deren Wasser als Träger der Keime des Abdomnialtyphus bezeichnet werden müssen. Aber noch ein anderes, ganz besonders wichtiges Moment kommt hier in Betracht, ein Moment, welches wir in Braunfels nicht gekannt haben, das ist die Lage einiger Ortsstrassen in bruchigem, sumpfigen Boden, in welchem die autochthone Entwicklung der Typhuskeime, wie wir später sehen werden, stattfindet und in die daselbst gegrabenen Brunnen stets einwandern. Das Wasser an sich ist in sehr vielen Brunnen gut, in Brunnen, welche meistens Privateigenthum, von den Hausbesitzern theils in Höfen, theils in Gärten angelegt worden sind. Die Schächte derselben sind mit einfachem Mauerwerk ausgekleidet, nicht cementirt, ebensowenig als die flachen grösstentheils in der Nähe gelegenen Miststätten. Bei den in bruchigem, sumpfigen Terrain gegrabenen Brunnen kann zu jeder Zeit, besonders nach atmosphärischen Niederschlägen, auch ohne wesentliche Veränderungen im Stande des Grundwassers eine Einwanderung der Keime stattfinden, doch wird diese Einwanderung vom Stande des letzteren nach den bekannten Gesetzen beeinflusst.

Der öffentliche, ebenfalls gegrabene Brunnen in dem höher gelegenen Theile des Ortes, die sogenannte Lindenpumpe, liefert sehr gutes, etwas hartes Wasser, ebenso einige in besseren Lagen befindliche Privatbrunnen in der Nähe der Lindenpumpe. Letztere Brunnen sollen felsigen Untergrund haben.

Auf dem Niederrad gegenüber liegenden Gutleuthof, dicht am rechten Ufer des Mains gelegen, befinden sich sechs gegrabene Brunnen. Das Wasser von vier dieser Brunnen ist nach der mikroskopischen und experimentellen Untersuchung als völlig unbrauchbar

erkannt worden, namentlich das Wasser des Brunnens aus dem Esssaal, und nur das Wasser aus zwei Brunnen konnte als mässig gutes Verbrauchswasser bezeichnet werden. Hiermit war die Ursache des öfteren Auftretens des Abdominaltyphus sowohl unter den Arbeitern und Arbeiterinnen, als auch unter dem Hausgesinde der Gutsherrschaft erkannt. Meist trat hier die Krankheit sporadisch oder einige wenige Fälle in rascher Aufeinanderfolge auf. Dieselben Missstände fand ich auf dem Hof Rother Hamm, welcher dicht unter Niederrad am linken Ufer des Mains gelegen ist.

Aus dieser einleitenden Uebersicht geht hervor, dass das Material zu meinen Untersuchungen und Experimenten ein ausserordentlich reichhaltiges gewesen ist, welches von zwei nicht allein in klimatischer, sondern auch in geognostischer Hinsicht geradezu entgegengesetzten Orten stammt, aus dem nördlicher gelegenen Gebirgsland im Kreis Wetzlar und der südlicher gelegenen sandigen Mainebene.

II.

Die verschiedenen Entwicklungsformen der Typhusorganismen.

Die ersten Aufgaben, welche für die schwebenden Fragen im Allgemeinen zu lösen sind, bestehen darin, die Erreger der Infectionskrankheiten in allen ihren Formen genau zu erforschen, um sie in ihren Vorkommen ausserhalb und innerhalb des Körpers leicht wieder zu erkennen.

Mit der verfrühten Classification der niederen Organismen, der Mikrokokken und Bakterien, richtet man gar nichts aus, da dasselbe Gebilde, welches eben die erstere Form zeigt, schon nach einigen Augenblicken unter Umständen in die andere Form übergeht, d. h. Mikrokokken können zu Bakterien werden und Bakterien können zu Mikrokokken werden.

In ein künstliches System lassen sich diese Formen nach meiner jetzt gewonnenen Ueberzeugung nicht einzwängen. Auf der anderen Seite aber gibt es Mikrokokken, welche als solche, wie es scheint, bestehen bleiben, obgleich auch bei ihnen verschiedene Formen nach ganz bestimmten morphologischen Gesetzen zu unterscheiden sind. Ich habe diese ganz primitiven Gesetze in einer Arbeit: „Ueber die morphologischen Unterschiede einiger pathogener Schistomyceten [1]) zu zeigen gesucht und gesagt, dass ausser der verschiedenen Grösse der in geschlossenen Mikrokokkencolonien enthaltenen Körperchen deren Kettchenordnung, Lockerung und Schwärmungsmodus in Be-

1) Dieses Archiv. XII. Bd. 5. u. 6. Heft. 1880.

tracht gezogen werden müssen, um ein klares Bild über die Verschiedenheiten zu bekommen. Es ist selbstverständlich, dass die Vergleiche nur dann stichhaltig sind, wenn die Pilze in demselben Nährmaterial cultivirt werden. Leider sind die Bilder in der genannten Arbeit bei zu schwachen Vergrösserungen photographirt. Die stärkeren Vergrösserungen, welche die Verhältnisse weit deutlicher zeigen, hatte ich als Demonstrationsbilder in der 52. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Baden-Baden vorgelegt.

Bei vielen Schistomyceten, seien es solche, die ihre Mikrokokkennatur behalten, oder solche, welche auch zu Bakterien und Fäden sich umbilden, entstehen aus runden oder sphärischen Kokken (sogenannten Kugelbakterien) in Culturkammern grosse rundliche oder etwas unregelmässige Plasmazellen (Plasmakugeln, Plasmamassen), welche als Muttergebilde für die Mikrokokkencolonien zu bezeichnen sind, indem letztere aus dem Protoplasma der ersten sich differenziren.

Es freut mich in der Darstellung dieser Entwicklungsverhältnisse auch von Koch [1]) jetzt verstanden worden zu sein. Es sagt derselbe: „Auch in einem anderen Punkte ist mir erst durch die Photographie Klarheit entstanden. Wenn ich in den Publicationen von Letzerich Beschreibungen von Plasmazellen, Plasmakugeln, ausschwärmenden Mikrokokken u. s. w. fand, so konnte ich mir beim besten Willen keine Vorstellung davon machen, was Letzerich eigentlich damit gemeint und was er gesehen hatte, bis die photographischen Abbildungen zu seiner Arbeit über die morphologischen Unterschiede von Schistomyceten erschienen. Ein Blick auf diese Photographien lehrt sofort, dass die Plasmazellen und -Kugeln ganz gewöhnliche heranwachsende Mikrokokkencolonien sind, die sich in Hausenblasengallerte befinden, also längere Zeit in einer geschlossenen Masse bleiben, als wenn sie in einer Flüssigkeit wären. Schliesslich verflüssigt sich die Gallerte [2]) und der Mikrokokkenhaufen fällt auseinander (schwärmt). — Mehr habe ich nie behauptet und behaupte auch heute nicht mehr.

Die Plasmazellen, -Massen, -Schollen habe ich einfach so bezeichnet, um auch diesem Entwicklungsstadium der Organismen einen Namen zu geben und um sie zu unterscheiden von den denselben ähnlich sehenden hyalinen Entartungen der Gewebe und Zellen, welche gerade bei den Infectionskrankheiten so häufig gefunden werden.[3])

1) Mittheilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte. S. 12, 13.

2) Ich sage: „Intercellularsubstanz.“

3) Ist es ja doch bedeutenden Forschern passirt, dass sie die Plasmazellen und -Schollen vermöge ihres Brechungsvermögens als Fettkugeln und Fettmassen,

Wenn wir es auch nicht vermögen, aus einem einzelnen Coccus, einem Körnchen also, die Mikrokokkenspecies zu bestimmen, so kann man doch schon eher aus der Länge, Breite u. s. w. eines Stäbchens einen bestimmten Bacillus erkennen; das Auge des geübten Forschers kommt dabei in seiner Taxation der Wahrheit oft sehr nahe. Schon bei der wissenschaftlichen Bestimmung der Laubmoose, die ich ebenfalls gründlich kenne, gibt in vielen Species aus der Klasse der Astmoose, der Hypnaceen, die Bildung des Mündungsbesatzes der Sporenkapsel, die Gestalt der Sporen allein kein brauchbares Bestimmungsmittel ab, auch die mikroskopische Beschaffenheit der Blattrippen, ihr Verlauf und die Gestalt und Anordnung der Blattflügelzellen u. s. w. sind es, die das ganze Bild vervollständigen müssen, um eine genaue wissenschaftliche Diagnose stellen zu können.

Ganz dasselbe, ja in einem noch viel höheren Grade gilt dies für die Bestimmung der pathogenen Schistomyceten. Daher die jetzt noch herrschende Unklarheit und Unsicherheit, die denjenigen, welche der Nägeli'schen Theorie von der Umwandlung der krankmachenden Pilze in unschädliche und umgekehrt huldigen, da es sich ja nach dieser Lehre nur um die Gewöhnung an verschiedenes Nährmaterial handelt, zu Gute kommt. Auch die pathogenen Schistomyceten entwickeln sich in einem bestimmten Rahmen, jede Species für sich; und diese Entwicklungsformen zu erforschen, muss die erste Aufgabe unserer Wissenschaft sein. Dann wird der wohlberechtigte Einwand, welcher von unseren Forschungen ferner stehenden Autoren und Collegen erhoben werden kann — wie neulich noch der hochgeachtete Kliniker Henoch sagte: „Einen bestimmten Pilz der Diphtherie kennen wir noch nicht" — verstummen und dann wird auch den liebenswürdigen Kritikern, die, wie Wernich auf einem Gebiete in dieser Richtung sich bewegen, welches der Wissenschaft in ihrem ernsteren Streben nach Wahrheit nicht entspricht, nicht mehr zu entgegnen nöthig sein. Auf dieses Gebiet vermag ich überhaupt nicht zu folgen.

Ueberblicken wir nur ganz oberflächlich einige der Forschungen auf diesem Gebiete, so begegnet uns in erster Linie der Mikrokokkus der Diphtherie, an welchem viele gearbeitet haben, um zu einem sicheren Resultat zu kommen. Es begegnet uns der Erreger einer streng wissenschaftlich dargestellten Mykose: Helicomonas syphiliticum (Klebs), ferner der Bacillus malariae (Klebs-Tommasi-

---

namentlich bei der Diphtherie bezeichnet haben, während schon vor 15 Jahren die Pilznatur derselben von mir demonstrirt wurde.

Crudeli), ausser anderen Bacillen, welche, wie es scheint, selbstständige Formen darstellen: Bacillus anthracis und die Obermeyer'sche Spirochaete.[1])

Ebenso wie es wahrscheinlich reine Mikrokokken- und wahrscheinlich reine Bacillusformen gibt, gibt es auch Misch- oder Uebergangsformen von Mikrokokken zu Bacillen und umgekehrt. Zu letzteren gehört Helicomonas syphiliticum (Klebs) und in ebenfalls exquisiter Weise der Mikrokokkus typhi abdominalis. Auf die Darstellung der Entwicklungsformen des letztgenannten Pilzes werde ich nunmehr übergehen.

Die wissenschaftlich brauchbarste Methode zur Züchtung der verschiedenen Formen der Typhusorganismen ist die Einpflanzung frischen Blutes von Kranken direct in Culturkammern, wozu sich am besten Objectglaskammern, mit Hausenblasengallerte beschickt, eignen. Die Manipulationen nach den Regeln der Antisepsis, sowie ich dieselben in meinen früheren Arbeiten angegeben habe, vorgenommen, verhüten jede Verunreinigung. Von etwa 30 Kranken habe ich weitere, nahezu 100 solcher Culturen zum Studium der Organismen angelegt und stets dieselben Formen erhalten, ja dieselben Formen selbst nach der 6fachen Generation aus der ersten direct von dem Blute der Kranken erhaltenen Cultur. Gerade die fortgesetzten Culturen von Objectglaskammern zu Objectglaskammern lassen die später sich entwickelnden Formen, welche vielleicht bei der ersten Züchtung nicht mit der Deutlichkeit zur Anschauung kamen, wie dies zur Beurtheilung derselben wünschenswerth ist, in wahrhaft prachtvollen Bildern erscheinen. Namentlich gilt dies von Blutculturen von Kranken, welche grosse Dosen Chinin oder längere Zeit Natr. benzoic. genommen haben. In solchen Fällen entfaltet sich die Lebensenergie der Organismen erst nach mehreren Ueberpflanzungen in andere Gallertekammern. Aus der normalen oder verminderten Lebensenergie der Pilze in den directen (ersten) Blutculturen ist ein Rückschluss auf die Einwirkung der dem Blute der Kranken zugeführten Antimycotica leicht zu machen. Ohne mich auf therapeutische Gebiete, die in den Rahmen dieser Arbeit durchaus nicht gehören, zu begeben, will ich nur bemerken, dass die combinirte Chinin- und Natr.-benzoic.-Behandlung einen mächtigen störenden Einfluss auf die Entwicklungsfähigkeit der Organismen ausübt. Ich will diese Beobachtungen nur in Form einer Anmer-

1) Die Koch'schen Tuberkelbacillen scheinen mir auch Misch- oder Uebergangsformen zu sein.

kung hier gemacht haben; es ist aber nothwendig, an dieser Stelle davon Kenntniss zu geben. In einem therapeutischen Aufsatze werde ich an anderer Stelle auf die hier kurz angegebenen Thatsachen zurückkommen.

Was sieht man nun in frisch angelegten Blutculturen, also in dem frischen Blute, eben von Typhuskranken mittelst Einstichen mit einer frisch geglühten goldenen Nadel in den vorher mit 5proc. Carbolsäurelösung abgeriebenen, dann abgewaschenen Vorderarm unter Spray entnommen? Man findet bei gewöhnlichen Vergrösserungen mit Luftsystemen (4—500) in dem Serum des Blutes kleine Körperchen (Mikrokokken), kaum hier und da Bewegungen zeigend und dieselben Gebilde in wechselnder Menge in weissen Blutkörperchen, deren Protoplasma um den Kern strotzend von denselben durchsetzt erscheint. Daneben finden sich wachsglänzende runde Körperchen von verschiedener Grösse (Plasmazellen), letztere nur frei im Serum. Betrachtet man die kleinen Körperchen, sowohl diejenigen im Serum als auch diejenigen in den weissen Blutzellen, mit sehr starken Immersionslinsen, 1000—1500facher Vergrösserung (Leitz'sches Immersionssystem IX und dessen orthoskopisches Ocular II), so findet man, dass dieselben eine mehr eiförmig-elliptische Gestalt besitzen[1]), ja einige derselben, namentlich ein Theil der frei im Serum schwimmenden Mikrokokken zeigen fast quadratische Formen mit abgerundeten Ecken und zahlreiche Uebergänge. Schon 24 Stunden nach der Einpflanzung des Typhusblutes in Objectglasculturen sieht man bei der Durchmusterung der Kammern, dass die meisten der ziemlich stark glänzenden Körperchen sich vergrössert haben, wobei die Gestalt derselben eine mehr runde und der Glanz etwas matt geworden, mit anderen Worten, aus den rundlich-elliptischen oder abgerundet-eckigen Mikrokokken sind Plasmazellen von rundlicher Gestalt entstanden. Indem nun diese Plasmazellen sich immer mehr vergrössern und en face eine regelmässig runde, en profil eine biconvexe Form annehmen, differenziren sich aus dem membranlosen Protoplasma derselben Mikrokokkencolonien, deren Körperchen anfänglich eine runde Gestalt zeigen, wobei die ganze Colonie ein geschlossenes Ganzes bildet, den Zoogloeaformen der echten Mikrokokkencolonien ähnlich. Die Colonien vergrössern sich allmählich, die eine früher, die andere später, und zwar dadurch, dass die dieselben constituirenden Körperchen an Grösse zunehmen, dabei

1) Experimentelle Untersuchungen über Typhus abdominalis. Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 312. 1878.

die runde Gestalt einbüssen und eine eiförmig-elliptische oder abgerundet-eckige Form annehmen, genau den Mikrokokken entsprechend, die isolirt in dem Blute sich vorfinden und gewissermaassen als Saat benutzt wurden. Mit diesem Wachsthum ist die Resorption der durchsichtigen Intercellularsubstanz, in welcher die Körperchen eingebettet liegen, verbunden. Im Laufe des weiteren Wachsthums der jetzt nicht mehr geschlossenen Colonien nehmen dieselben unregelmässige Umrisse an (Taf. V, Fig. 1)[1]. Ueberall an der Peripherie schnüren sich einzelne jener Körperchen ab, sie wachsen in die Länge, so dass der eine Durchmesser länger erscheint als der andere (quere), und es wandern nun von der Colonie Eberth'sche Stäbchen aus (Taf. V, Fig. 1), in der Mitte auf der Colonie deutlich zu sehen. Es würde das Bild deutlicher, die Körperchen und Stäbchen in Folge ihres natürlichen Glanzes dunkel erschienen sein, wenn nicht durch Erwärmung des Präparates und Zusatz von etwas schwacher Chlorcalciumlösung, um dasselbe zu conserviren, ein Erblassen stattgefunden hätte.

Es ist mit dem Photographiren lebender Pilze, wenn es darauf ankommt, ihre verschiedenen Formen zu zeigen, eine etwas missliche Sache. Wenn dieselben verschickt werden müssen, verändern sie oft derartig die im Bild gewünschten Formen, dass der Zweck vollständig verfehlt ist. So hat es Herrn Pfarrer Thelen in Hagen keine geringe Mühe und noch viel Arbeit gekostet, einige brauchbare Bilder von solchen Colonien, aus Trinkwasser gezüchtet, in der gewünschten Weise zu machen.

Mit der Entstehung der Eberth'schen Stäbchen, Gebilde von sehr charakteristischer Form, ebenso charakteristisch als die Colonie, aus welcher sie entstanden sind, hört die Weiterentwickelung aber noch nicht auf. Sie kann nach zwei Richtungen hin erfolgen. Entweder theilen sich die Bacillen, wobei sie den in Mitteldeutschland häufig gebackenen Wasserwecken ähnlich sehen, und schnüren sich dann vollends ab, so dass zwei eiförmig-elliptische Mikrokokken entstehen, welche ihrerseits den eben geschilderten Kreislauf der

1) Eine solche gelockerte Colonie (Blutcultur), deren Körperchen die eckig-abgerundete Gestalt zeigen, hatte ich schon im Januar 1878 mit einem Durchschnitt durch diphtheritisches Exsudat (als Photographien) an das kaiserliche Gesundheitsamt geschickt mit der Bemerkung, dass es mir angezeigt erscheine, für die Errichtung eines Laboratoriums zur Erforschung der organisirten Contagien Sorge zu tragen. Jetzt ist es geschehen und es hat sich dieses Laboratorium nach den „Mittheilungen aus dem kaiserlichen Reichsgesundheitsamt" unter Struck's und Koch's Leitung glänzend bewährt.

Entwickelung durchmachen, oder die Bacillen wachsen vorzugsweise in die Länge (der Querdurchmesser verändert sich dabei sehr wenig) und es entsteht ein längeres, das Klebs'sche Stäbchen. Auch der Klebs'sche Bacillus typhosus kann, zu gewöhnlich vier, selten zu fünf bis sechs Mikrokokken von der angegebenen Form sich abschnüren, er kann aber auch zu beträchtlich langen Fäden auswachsen, also zu Klebs'schen Fäden werden; dies geschieht in höheren Temperaturen. Ich habe in der gewiss sehr grossen Zahl von Blutculturen gar nicht selten aus einer Colonie, in welcher Mikrokokken und Eberth'sche Stäbchen vorhanden waren, solche Fäden noch im Zusammenhang mit denselben heraussprossen sehen. Eine Kammer dieser Art hatte ich zur photographischen Aufnahme Herrn Pfarrer Thelen geschickt, aber ungünstiges Wetter verzögerte dieselbe und später war natürlich, da, wie gesagt, diese Organismen im lebenden Zustande sich sehr rasch verändern, eine Aufnahme für unseren Zweck nicht mehr möglich. Im experimentellen Theile werde ich darauf zurückkommen.

In den Klebs'schen Fäden bilden sich in regelmässigen Abständen Sporen, welche in Blutculturen; aber erst nach zwei- bis dreimaliger Ueberpflanzung zur Entwickelung kommen. Es scheint mir, als wenn eine Art Copulation der Sporenbildung von Seite der betreffenden Fäden vorausginge. Wenn ich auch Grund zur Annahme einer solchen habe, so ist doch das, was ich davon gesehen, nicht dazu angethan, eine Behauptung aufzustellen.

Hiermit habe ich eine knappe Darstellung der verschiedenen Entwickelungsformen der Typhusorganismen gegeben als Grundlage für diese Arbeit. Ich hätte noch Manches an dieser Stelle zu besprechen, will aber das eigentlich nicht Hierhergehörige in die weiteren Kapitel verflechten; nur das will ich hervorheben, dass eine neue Serie experimenteller Forschungen mit grösseren Blutculturen, als Controlversuche für diejenigen mit cultivirten Organismen aus Trinkwasser angestellt, die schon in meiner letzten Arbeit über Typhus ausgesprochene Ueberzeugung in mir noch mehr befestigten, dass fast alle Forscher, die sich mit Typhus als einer Mykose beschäftigt, Klein, Ebert, Klebs, Eppinger und meine Wenigkeit, Recht haben, Jeder in einem Theile für sich.

Die weitere Frage, in welcher Zeit nach der Infection die eine oder die andere Form der Organismen, namentlich in den localen Herden zur Entwickelung kommt, soll im Laufe der folgenden Darstellungen näher besprochen werden.

Die Resultate meiner Forschungen über die Morphologie der

Typhusorganismen haben mich erst in den Stand gesetzt, die Verhältnisse, unter welchen der Abdominaltyphus aufzutreten pflegt, zu verfolgen und auf dem Wege des Experimentes die Richtigkeit derselben unzweifelhaft zu bestätigen.

Es zeigen aber auch diese Resultate, soweit sie die Morphologie der Organismen betreffen, dass diese nicht in den einfachen Rahmen der Stäbchen hinein passen, sondern dass sie auch Mikrokokken- und Fädchenformen annehmen können. Es wird daher, wie aus der gegebenen Darstellung der Sachlage hervorgeht, an Stelle der bestehenden eine neue Classification der pathogenen Schistomyceten treten müssen, doch auch dieses erst dann geschehen können, wenn sämmtliche bekannte pathogenen Pilze nach dieser Richtung hin genauer erforscht sind.

Für mich ist es wahrscheinlich, dass unterschieden werden müssen: 1. (echte) Mikrokokken, 2. (vielleicht) Pseudomikrokokken, 3. (echte) Bacillen und 4. Spirillen.

Die Mikrokokken sind bekannte Gebilde. Zu den Pseudomikrokokken würden die beschriebenen Mischformen zu rechnen sein, diejenigen also, bei welchen eine Mikrokokken-, Bacillen-, hier und da auch eine Fädchenform zur Entwickelung kommt, wie sie in ausgezeichnetem Maasse bei dem Abdominaltyphus beobachtet wird. Hierbei würde eine Sporenbildung entweder in den Stäbchen, oder wie bei den Typhusorganismen in den Fädchen in Betracht gezogen werden müssen. Die Bacillen als selbstständige Formen würden in dieser Beziehung noch genauer zu erforschen sein, ebenso die Spirillen.

III.

Methode der mikroskopischen Untersuchung der Trinkwässer.

Die Veranlassung zu diesen Untersuchungen gab die Beobachtung, dass während meiner fast 10jährigen Wirksamkeit als Arzt in Braunfels in der Nähe bestimmter gegrabenen Brunnen daselbst, ohne Einschleppung von anderen Orten, fast alljährlich, oft mehrmals im Jahre, Erkrankungen an Abdominaltyphus zur Cognition kamen. Unter diesen Umständen konnte ich mich des Gedankens nicht erwehren, dass vielleicht die Ursache des Auftretens dieser Krankheit auf eine autochthone Entwickelung der Keime, welche ich damals schon aus Blutculturen zur Genüge kannte, zurückzuführen sein möchte. Die schon damals sorgfältig ausgeführten mikroskopischen Untersuchungen und Culturversuche mit den oft sehr unbedeutenden

1) In den Eberth'schen Stäbchen habe ich, entgegen diesem Forscher, eine Sporenbildung niemals beobachten können.

Niederschlägen jener sogenannten Brunnenwässer bestätigten diese Annahme vollkommen.

Aber erst hier in der Mainebene sollte es mir gelingen, in einer grossen Anzahl von Untersuchungen auf ganz sichere Weise Klarheit über diese Verhältnisse zu erlangen, wie ich sie früher kaum geahnt hatte.

Das, was mir sehr bald nach meiner Uebersiedelung nach hier auffiel, war die oben geschilderte Anlage der sogenannten Brunnen und die Thatsache, dass der Abdominaltyphus im hiesigen Orte als ständiger Gast zu allen Jahreszeiten aufzutreten pflegt, selbst zu Zeiten, in welchen in der jetzt mit gutem Trinkwasser versehenen nahe gelegenen Grossstadt Frankfurt gar keine Fälle beobachtet wurden. Dieses Auftreten ist meist ein sporadisches, seltener kommt es vor, dass eine kleinere oder grössere Anzahl Menschen in einer bestimmten Zeit erkrankt. Ferner ist ausdrücklich der Umstand hervorzuheben, dass die Krankheit in den meisten Fällen Kinder von 7—15 Jahren befällt, welche durch das vermehrte Durstgefühl bei ihren Spielen in allen, vorzugsweise aber in den wärmeren Jahreszeiten grosse Quantitäten Wasser consumiren. Weiter sind es zugezogene subalterne Beamte, deren Familien sich nicht gewöhnt, ich möchte sagen, noch nicht acclimatisirt haben, welche ein verhältnissmässig grosses Contingent stellen.

Zweifellos ist es, dass die erwachsenen Eingeborenen weit weniger von dem durch Typhusorganismen verunreinigten Trinkwasser zu leiden haben, weil vielleicht eine Gewöhnung an das verdünnte Gift den Ausbruch grösserer Wucherungen verhindert, vielleicht aber ist es auch die in das Volk gedrungene Kenntniss von der Schädlichkeit des Wassers, welche den Genuss desselben bedeutend beschränkt. Beides mag seine Richtigkeit haben.

Die Fälle von Typhus abdominalis, welche ich hier beobachtet habe, sind:

1.	1880.	Monat	December	2	Erwachsene			2
2.	1881.	„	September	1	„	2	Kinder	3
3.	1882.	„	Februar	1	„	2	„	3
4.	„	„	April	2	„	1	„	3
5.	„	„	Juni	2	„	5	„	7
6.	„	„	September	1	„	0	„	1
7.	„	„	November	0	„	2	„	2
8.	„	„	December	1	„	2	„	3
9.	1883.	„	Januar	2	„	0	„	2
			in Summa	12	„	14	„	26

Von diesen 26 Erkrankten starben 2 Erwachsene an Lungenödem (1 männl., 1 weibl.) und 1 Erwachsener an Darmperforation (weibl.).

Nur zweimal trat die Krankheit fast gleichzeitig oder in rascher Aufeinanderfolge, so 3 in Pos. 3 und 2 in Pos. 8 und 9 in einem Hause auf; sämmtliche übrigen Fälle vertheilen sich sehr ungleichmässig über den weitläufig gebauten Ort. Die Erkrankungen in Pos. 3, 3 Fälle, wurden in 2 Familien in einem Hause beobachtet, unter Pos. 8 und 9, 2 Fälle, sind enthalten Sohn (im October) und Vater (im Januar), welche ebenfalls in einer Familie zur Beobachtung kamen.

Die grösste Mehrzahl der den Erkrankungsfällen entsprechenden Brunnen wurden chemisch und mikroskopisch untersucht. Es waren dies 6 Brunnen in Niederrad, und da die Krankheit ziemlich häufig auch auf dem Niederrad gegenüberliegenden Gutleuthof vorzukommen pflegt, auch die 6 Brunnen von dorten, sowie der Brunnen auf dem unterhalb Niederrad gelegenen Rothen Hamm, also im Ganzen 13 Brunnen, nach folgender Methode genau untersucht.

Von jedem Brunnen wurde eine vorher sorgfältig nach allen üblichen Regeln gereinigte Flasche gefüllt, sofort gut verkorkt und die 0,75 Liter enthaltenden Flaschen in meinem Arbeitszimmer zur Sedimentirung hingestellt. Es geschah dies in folgender Reihe mit approximativer Bestimmung des Niederschlages nach 12stündigem Stehen.

A. von Niederrad.

1.	Brunnen an der unteren Schwanheimerstrasse (Privateigenthum). 22. September 1881.	Kaum sichtbarer Niederschlag an dem Boden der Flasche; das Wasser über demselben klar.
2.	Brunnen an der mittleren Goldsteinstrasse. 4. December 1881.	Circa $1/2$ Mm. dicker massiger Niederschlag von gelblicher Färbung. Das klare Wasser über dem Niederschlag gelblich gefärbt.
3.	Brunnen an der unteren Goldsteinstrasse (Privateigenthum). 16. Februar 1882.	Papierdünner Niederschlag, gelblich gefärbt, über demselben klares, gelblich gefärbtes Wasser.
4.	Brunnen an der unteren Goldsteinstrasse (Privateigenthum). 15. April 1882.	Circa $1/2$ Mm. dicker gelblich gefärbter Niederschlag, Wasser über dem Niederschlag gelblich gefärbt.
5.	Brunnen an der unteren Frankfurterstrasse (Privateigenthum). 16. Juni 1882.	Schwacher, weissgelblicher Niederschlag, über demselben das Wasser vollkommen klar.
6.	Brunnen an der oberen Schwanheimerstrasse (Privateigenthum). 18. Juni 1882.	Kein Niederschlag, Wasser vollkommen klar, wie das aus der Lindenpumpe.

B. vom Gutleuthof.

1. Brunnen in der Küche. 8. April 1882.	Schwacher, weisslicher Niederschlag, Wasser darüber klar.
2. Brunnen des Wasserhauses. ib.	Kein Niederschlag, Wasser vollkommen klar.
3. Brunnen im Garten. ib.	Ziemlich starker weisslicher Niederschlag, über demselben das Wasser klar.
4. Brunnen im Ackerpferdestall. ib.	Kein Niederschlag, vollkommen klar.
5. Brunnen im Kuhstall. ib.	Schwacher Niederschlag, weisslich gefärbt, über demselben das Wasser klar.
6. Brunnen im Esssaal. ib.	Sehr starker weisslicher Niederschlag, über demselben das Wasser klar.

C. vom Rothen Hamm.

1. Brunnen im Hof. Juli 1882.	Starker gelblicher, flockiger Niederschlag, darüber das Wasser klar, aber gelblich gefärbt.

Nachdem diese Wässer, wie gesagt, 12—18 Stunden gestanden hatten, wurden die festgekeilten Korke gelöst und vorsichtig die zur qualitativen chemischen Untersuchung nöthigen Quantitäten denselben entnommen. Es stellte sich hierbei das auffallende Resultat heraus, dass die Reaction auf Ammoniak (Nessler'sches Reagenz) nur 2 Wässer zeigten, und zwar das in Niederrad No. 2 und 4, die anderen alle nicht. Auf salpetrige Säure reagirten in Niederrad No. 2 und 4, auf Gutleuthof No. 3; auf Schwefelsäure in Niederrad No. 4, dem Gutleuthof No. 6 und auf dem Rothen Hamm No. 1. Dagegen zeigten folgende Wässer einen eminenten Gehalt an Chlorverbindungen: In Niederrad No. 1, 2, 3, 4, 5; auf dem Gutleuthof No. 1, 2, 4, 5 schwach, No. 3 und 6 aber, besonders letztere No. ausserordentlich stark.

Nach der qualitativen chemischen Untersuchung der über den Niederschlägen befindlichen klaren Wässer wurden letztere vorsichtig abgegossen, um die ersteren genaueren mikroskopischen Untersuchungen zu unterwerfen.

Ich fand in den Niederschlägen mit Ausnahme der Brunnen in Niederrad No. 6, auf dem Gutleuthof No. 2 und 4 unbestimmbare Mikrokokken, theils in lebhafter Bewegung, wenige Bacillen, Fragmente von Mycelien, spärliche Diatomeen, Desmidiaceen, feine Algen-

fäden (Oscillaria), Fragmente von Ulotrix neben zersetzten Pflanzenzellen und in Niederrad No. 1, Gutleuthof No. 6 und Rother Hamm No. 1 gallertige gelbliche Massen, verfaulte organische Stoffmassen, an welchen sporentragende Klebs'sche Fäden der Typhusorganismen sichtbar waren. Ferner fand sich in dem Niederschlag dieser Wässer eine ganze Musterkarte von Infusorien (Monasarten) vor in den verschiedensten Graden der Entwickelung.

In Anbetracht der grossen Menge zahlreicher Formen von niederen Organismen in den sämmtlichen Niederschlägen der bezeichneten Wässer war die Beantwortung der Frage nach der Gegenwart von Typhuskeimen mit Ausnahme der wenigen Niederschläge, in welchen sich die Klebs'schen Fäden fanden, gewiss nicht leicht und dennoch konnte sie nach Culturen präcis und positiv gegeben werden. Ja es ist mir sogar gelungen, aus fast allen Niederschlägen durch wiederholte Culturen die Typhusorganismen heraus zu cultiviren, und zwar so rein, dass sie zu Versuchen Verwendung finden konnten. Die Culturen wurden in mit den Rändern auf einander geschliffenen Glasschalen angelegt, von welchen die eine nahezu bis zu ²/₃ ihres Inhaltes aus eben bereiteter Fischgallerte gefüllt und dann letztere mit einem kleinen Tröpfchen des Wasserniederschlages beschickt wurde. Nun wurde die andere Schale darüber gedeckt und die fest hermetisch schliessenden Ränder beider Schalen mit Wachs zugeschmolzen. Diese Manipulationen wurden in einem fast staubfreien Zimmer bei fest verschlossenen Thüren und Fenstern unter Spray sehr rasch vorgenommen und von jedem Wasserniederschlag zu den entsprechenden Zeiten jedesmal zwei solcher Culturkammern beschickt. Gleichzeitig legte ich dann auch von jedem Wasserniederschlag auf dieselbe Weise Objectglasculturen als Controlkammern an, um zu jeder Zeit die Entwickelung der niederen Organismen verfolgen zu können.

Die Niederschläge wurden, nachdem das darüberstehende Wasser vorsichtig bis zu ³/₄ des Inhaltes ausgegossen, mittelst sehr reiner, langer Capillarpipetten von dem Boden der Flaschen entnommen.

Von allen auf die angegebene Weise nach und nach angelegten Culturen ist besonders hervorzuheben, dass alle Trübungen nach der Beschickung der Kammern, je nach ihren Mengen, in der warmen hellen Gallerte als mehr oder weniger starke Niederschläge sich auf dem Boden der das Nährmaterial enthaltenen Schale absetzten, so dass die schwache Opalescenz der Gallerte, die in Folge der Vertheilung der Niederschläge durch einmaliges Umrühren entstanden, in allen Fällen sehr bald verschwunden war.

Die jedesmal doppelt angelegten Culturkammern wurden in einem nach dem System der Brütekasten construirten Wasserkästchen einer Temperatur, schwankend zwischen 22—27° C., ausgesetzt und erhalten, ebenso die zur Controle angelegten Objectglasculturen. Die Kammern unterwarf ich einer dreimaligen Inspection des Tages, während die Objectglasculturen in dieser Zeit einmal einer genauen mikroskopischen Untersuchung unterzogen wurden. Schon 24—36 Stunden nach der Ueberpflanzung der Wasserniederschläge zeigte die klare Gallerte in allen Fällen hier und da deutlich sichtbare opalescirende Stellen, welche einige (4—5) Stunden später als kleine äusserst feine punktförmige Vegetationen mittelst der Loupe erkannt werden konnten. Diese Vegetationen nahmen von Stunde zu Stunde an Zahl und an Grösse zu, so dass die Gallerte am Ende des 3. Tages mit über stecknadelkopfgrossen runden Wucherungen dicht durchsetzt erschien.

Soweit waren die Vegetationen in den Culturkammern im Allgemeinen gleich, nach dieser Zeit aber verhielten sich dieselben verschieden, und so werde ich jetzt übergehen zu der speciellen Schilderung dieser Vorgänge.

Die Darstellung vereinfacht sich dadurch, dass, was die Weiterentwicklung der Organismen betrifft, die Culturen der 10 Wasserniederschläge in drei Gruppen eingetheilt werden können.

In die erste Gruppe gehören die Niederschläge von den Wässern No. 1, 5 von Niederrad, No. 1, 3, 5 und 6 von Gutleuthof, welche weisslich gefärbt waren und bei der mikroskopischen Untersuchung nur Mikrokokken, theils in kleinen Colonien, theils in isolirtem Zustande von rundlich-elliptischer Gestalt, neben spärlichen Mengen von Diatomeen und Infusorien und sehr viel anorganische amorphe helle Körperchen, auch hier und da einige Algenfragmente und zersetzte Pflanzenzellen, Spiralen u. s. w. zeigten. Die Mikrokokken fanden sich in relativ der grössten Menge in dem Niederschlag der Wässer No. 6, 3, 1 und 5 vom Gutleuthof, sowie in No. 1 und 5 von Niederrad; in No. 6 vom Gutleuthof kamen in sehr spärlicher Menge Klebs'sche sporenführende Fädchen vor.

In die zweite Gruppe gehören die gelblich gefärbten Niederschläge von den Wässern 3 und 4 von Niederrad. Es fanden sich bei der mikroskopischen Untersuchung ausser grossen Mengen von Infusorien (Monaden) viele zersetzte, der natürlichen gegenwärtigen Verkohlung (Torfbildung) angehörige Pflanzenzellen, Algen und von solchen herrührende chlorophyllhaltige Schwärmsporen und dazwischen in freilich relativ geringer Zahl die bezeichneten Mikro-

kokken, ebenfalls sowohl in kleinen Colonien als auch im isolirten Zustande, vor. Ich will hier gleich bemerken, dass die Brunnen, von welchen die Wässer entnommen wurden, in bruchigem, sumpfigen Terrain angelegt sind und dass die Färbung der Wässer und deren Niederschläge auf die torfige Beschaffenheit des Bodens zurückzuführen ist.

In die dritte Gruppe endlich gehören die massigen gelben Niederschläge der Wässer No. 2 von Niederrad und No. 1 von dem Rothen Hamm. Die mikroskopische Untersuchung derselben lehrte, dass die Niederschläge beider Wässer grosse gelbe hyaline Massen enthielten, welche als zersetzte structurlose organische Substanzen erkannt wurden, dann eine Menge anorganischer Körper neben Diatomeen, Desmidiaceen, Algen, Infusorien und gelblichen Mycelien zeigten. Ferner fanden sich halbzersetzte Pflanzenzellen, Sporen höherer Pilze und von Gefässkryptogamen in zahlreicher Menge; der Brunnen No. 2 in Niederrad ist in sumpfigem, bruchigen Terrain gelegen, der No. 1 auf dem Rothen Hamm stand in inniger Communication mit der Jauche, welche aus den Ställen directen Zutritt hatte. Ich sage „stand", weil vor einigen Monaten eine Aenderung durch den talentvollen Pächter herbeigeführt worden ist, wodurch das Wasser jetzt wohl zu den besseren zählen dürfte.

Die drei Brunnen, No. 6 in Niederrad nebst No. 2 und 4 auf dem Gutleuthof enthalten, oder enthielten doch zur Zeit meiner Untersuchungen keine verdächtigen Organismen.

Kehren wir zurück zu den Culturkammern, in welchen, den drei Gruppen entsprechend, fast gleiche Entwicklungsformen niederer Organismen in je einer Gruppe, mit sehr wenigen Ausnahmen, beobachtet wurden.

Erste Gruppe. In den Culturkammern, welche mit kleinen Mengen der Niederschläge von den Wässern No. 1 und 5 von Niederrad, No. 1, 3, 5 und 6 vom Gutleuthof beschickt wurden, hatten sich am Ende des 3. Tages grosse rundliche, grösstentheils biconvexe Colonien entwickelt, von welchen die grössten, schneeweissen den Durchmesser einer kleinen Linse zeigten. Unter diesen reinweissen Colonien fanden sich spärliche Mengen schwach, aber deutlich gelbgefärbter kleiner Vegetationen, welche am zahlreichsten aus den Niederschlägen No. 5 in Niederrad und No. 3 vom Gutleuthof sich entwickelten. Beide Colonienformen, sowohl die reinweissen grösseren, als auch die gelblich gefärbten kleinen, zeigten am 4. Tage einen schmalen lichten Hof, wodurch die anfänglich scharfen Grenzen, besonders bei der letzteren Form, verwaschen erschienen. Da von je

einem Niederschlage jedesmal zwei Kammern gleichzeitig beschickt wurden, konnte eine Kammer auf die zur Entwickelung gekommenen Vegetationen genau untersucht werden. Am 4. Tage fand dieselbe statt und da stellte es sich denn heraus, dass die hellen grossen Colonien Typhusmikrokokken waren und die anderen kleinen gelblichen Vegetationen als Colonien des Mikrokokkus luteus erkannt wurden. Sonst fanden sich durch alle Schichten der Gallerte freie Mikrokokken, unbestimmbare Mycelien, namentlich auf dem Boden der entsprechenden Kammern und zahlreiche charakteristische Eberth'sche Stäbchen. Aus letzteren bestand der helle Hof um die Typhusmikrokokken, welche von dem mikrokokkischen Muttergebilde ausgewandert, sehr schön und deutlich die nicht zu verkennende Form zeigten. Der Hof um die gelben Colonien wurde durch ausgewanderte Mikrokokken in Kettchen und meist in unregelmässigen, theils grösseren, theils kleineren Häufchen gebildet.

Zur Anstellung pathologischer Versuche handelte es sich nun darum, die Typhusmikrokokken rein zu züchten, was bei so grossen Colonien ausserordentlich leicht war. Zu diesem Zwecke wurde eine andere Culturkammer mit einem Theil einer oberflächlich gelegenen Colonie jedesmal von der zweiten Kammer in der Weise beschickt, dass ich mit einem scharfen, sehr kleinen, vorher geglühten silbernen Löffelchen aus der Mitte einer Colonie ein wenig herauspräparirte und in die neue Kammer einpflanzte. In der zweiten Cultur erschienen nach 4 Tagen die grossen Colonien der Typhusmikrokokken wieder, aber auch hie und da diejenigen des Micrococcus luteus; nach der dritten Generation aber war die Gallerte nur mit den Wucherungen der Typhusorganismen durchsetzt, so dass die fünfte Generation als absolut reines Infectionsmaterial benutzt werden konnte.

In den Objectglasculturen als Controlkammern fand vorzugsweise die Entwickelung der Typhusmikrokokken mit ihrem Uebergang in Eberth'sche Stäbchen und Klebs'sche Fädchen statt, welche oft in inniger Verbindung mit den Colonien sich befanden und in verschiedener Länge denselben anhaftend beobachtet wurden. Die Entwicklung des Mikrokokkus luteus fand nur in sehr spärlicher Weise statt, so dass schon nach der dritten Generation keine Spur mehr von demselben gesehen werden konnte.

Von der vierten Generation der grossen Gallertekammern hatte ich jedesmal wieder Objectglasculturen angelegt, um die Reinheit des Materials genau prüfen zu können. Es wurden zu diesem Zweck kleine Theilchen einer oberflächlichen Colonie in frischer Gallerte

auf dem Objectträger vertheilt, das Deckgläschen aufgelegt und mit Wachs zugeschmolzen. Hierbei konnte ich auf das Deutlichste die Coloniebildung der Mikrokokken, welche meist eine elliptische Gestalt zeigten, und deren Uebergang nach der Lockerung des Gebildes und nach der Auswanderung der einzelnen Körperchen in die charakteristischen kurzen Eberth'schen Stäbchen verfolgen. Dass die Colonien nicht die relativ enorme Grösse erreichen, wie die in den Culturkammern, ist selbstverständlich. Auf Tafel V, Fig. 1 befinden sich solche Colonien, an welchen die beschriebenen Formen deutlich zu erkennen sind. Die Organismen wurden im lebenden Zustande photographirt und stellten das Infectionsmaterial für einige Versuche, deren Resultate Tafel V, Fig. 3 zeigt. Doch davon später.

An dieser Stelle muss ich ausdrücklich hervorheben, dass weder in der Gallerte, noch auf der Oberfläche derselben irgend eine Schimmelbildung sich etablirt hatte und dass keine Spur von Diatomeen, Algen u. s. w., welche ja schon bei dem ersten Beschicken der Kammern auf den Böden der Schalen sich absetzten, gefunden werden konnten, das Infectionsmaterial also absolut rein gewesen ist, was ja auch die Resultate der Versuche zur Evidenz ergaben.

Die Culturen von den Niederschlägen der zweiten Gruppe, der Wässer No. 3 und 4 von Niederrad, wurden ganz in derselben Weise wie angegeben, angelegt. Auch hier setzten sich die corpusculären Bestandtheile auf die Böden der Schalen ab, so dass die Gallerte sehr bald nach der Beschickung der Kammern vollkommen klar erschien. Genau in derselben Zeit traten, wie in den Kammern der ersten Gruppe, opalescirende Trübungen, die Entwickelung anfänglich kleiner zerstreuten, dann durch das Wachsthum grösser gewordene und zahlreiche kleinere Vegetationen auf. Es entwickelten sich ausser den reinweissen, in der Regel grösseren Colonien solche von gelber und röthlicher Farbe und auf dem Boden der Schale waren keimende Teleutosporen von Phragmidium rosarum und ein unbestimmbares hellbräunliches Mycelium durch die mikroskopische Untersuchung nachzuweisen. Die gefärbten Colonien erwiesen sich bei der Untersuchung als Vegetationen von Mikrokokkus luteus und prodigiosus. Die reinweissen Colonien wurden als Wucherungen des Mikrokokkus typhi abdominalis, wie bei den Culturen in der ersten Gruppe, erkannt und ebenso in fünf weitere Kammern verpflanzt. Das Resultat war ein sicheres: In der dritten Generation schon war keine Spur irgend einer anderen Mikrokokkenspecies mehr vorhanden, das Infectionsmaterial absolut rein.

Die ersten Objectglasculturen zeigten die drei Arten der Mikro-

kokken und feine gelbbräunliche Mycelien, dagegen waren nach der Beschickung mit Theilchen aus der vierten Generation der Kammer nur die Mikrokokken mit Eberth'schen Stäbchen vorhanden.

Ebenso wurde mit den Niederschlägen der dritten Gruppe verfahren, doch war hier ein grosser Unterschied in den sich entwickelnden Vegetationen zu constatiren. Während nämlich ausser beträchtlichen Wucherungen des Mikrokokkus typhi abdominalis aus den Niederschlägen des Wassers No. 1 auf dem Rothen Hamm und einigen wenigen Colonien das Bacterium termo in den ersten Culturkammern zur Beobachtung kam, fanden sich am Ende des 3. Tages in den ersten Kammern, beschickt von den Niederschlägen des Wassers No. 2 von Niederrad, Teleutosporen von Phragmidium effusum Aw., rosarum Rbh., Uromyces Phaseolorum de Bary, Sporen von Penicillium glaucum Sk., Uredosporen, Algenfragmente, Diatomeen u. s. w. neben Infusorien und Amoeben, ferner Mikrokokkus luteus, chlorus und prodigiosus in zahlreichen Colonien, eine Musterkarte von niederen Organismen überhaupt. Die Kammern sahen in ihren verschiedenfarbigen Vegetationen einem bunten kryptogamischen Gärtchen ähnlich.

Trotz dieser zahlreichen Genera und Species von niederen Organismen ist es mir auf die angegebene Weise doch gelungen, schon nach der fünften Generation die Typhusorganismen vollkommen rein zu erhalten, aber dennoch wurden erst die Kammern der sechsten Generation zu Infectionsversuchen verwendet.

Aus den Niederschlägen des Wassers No. 1 vom Rothen Hamm war die dritte Generation schon absolut rein und so kamen die Kammern der vierten Generation als Infectionsmaterial zur Verwendung.

Auf diese Weise erhielt ich von allen oben bezeichneten Wässern absolut reine Typhusorganismen, mit welchen die nachfolgenden pathologischen Versuche angestellt wurden. Dass die Culturen nicht in den angegebenen Gruppen, sondern den Zeiten (der Reihenfolge nach), in welchen die Untersuchungen der Wasserniederschläge vorgenommen, angelegt worden sind, habe ich schon gesagt; ich wiederhole es, um Irrthümern und Missverständnissen zu begegnen. Die Eintheilung der Untersuchungen und die der Anlegung der Culturen in Gruppen ist eine willkürliche, sie ist aber insofern praktisch, als hierbei die ewigen Wiederholungen vermieden werden, die meinem Ermessen nach nicht allein für den Leser ermüdend, sondern auch dieses Kapitel über Gebühr in die Länge gezogen haben würden. Für wissenschaftliche Arbeiten halte ich das Breittreten der Einzel-

heiten geradezu für schädlich, denn für den Fachgenossen hat es keinen Werth und für den praktischen Arzt ist es ein Ballast, der ihm das Studium dieser in hygieinischer Beziehung höchst wichtigen Forschungen gewöhnlich gründlich verleidet.

IV.
Experimenteller Theil.

A. Pathologische Versuche.

Die Methode der Infection ist in allen Fällen dieselbe gewesen. Es wurde die Pilzgallerte nicht, wie in meinen früheren Versuchen, subcutan, sondern in die Bauchhöhle injicirt. Für die letztere Methode spricht der Umstand, dass nicht, wie bei den subcutanen oder intramusculären Injectionen, irgend eine entzündliche Reizung und kleine Abscessbildungen auftreten, im Gegentheil die Pilzgallerte gelangt in dem Cavum abdominis zur völligen Aufsaugung, ohne auch nur im Mindesten eine Nebenwirkung zu äussern. Sehr bald nach der Veröffentlichung meiner letzten Arbeit über Typhus abdominalis [1]) hatte ich Gelegenheit, die verschiedenen Infectionsmethoden nach frischen Blutculturen genau zu studiren. Ich fand als die beste, keinerlei secundäre Erscheinungen im Gefolge habende Methode die Injection in das Cavum abdominis. Die intramusculären, namentlich aber die subcutanen Injectionen setzen stets einen entzündlichen Reiz, sowohl in den von den Stichen getroffenen als auch in der Berührung mit der Gallerte befindlichen Gewebspartien, ganz besonders in den Lymphbahnen derselben, wodurch kleine Abscessbildungen zu Stande kommen, welche das reine Bild der Infectionen unter Umständen trüben können. Wenn diese in der Methode begründeten Nebenerscheinungen auch für den Fachgenossen keine hohe Bedeutung haben, so sind sie doch geeignet, als Ansetzungspunkte für den Hebel der Kritiker zu dienen und berufene und unberufene Kritiker gibt es es eine Menge, die jede kleine Handhabe gern ergreifen, um eine mühevolle Arbeit nicht allein in den Staub zu ziehen, sondern auch — man sollte es kaum in der Wissenschaft für möglich halten — mit der Sache auch die Person, manchmal gerade in nicht sehr, ich will sagen freundlicher Weise berücksichtigen. Alle unsere Forschungen kennen nur eine Parole, und zwar die: Fortzuschreiten in der Erkenntniss der Wahrheit. Das soll, und muss die Triebfeder für den wissenschaftlichen Arbeiter sein.

1) Dieses Archiv. Bd. XIV.

Die Injectionen in die Bauchhöhle sind bekanntlich sehr leicht in oder dicht neben der Linea alba zu machen, ohne dass auch nur im Mindesten eine Verletzung der Eingeweide hierbei stattfindet. Es lässt sich bei dem selbst nur lose aufgebundenen Thiere die Haut mit der Bauchmusculatur leicht in eine lange Falte aufheben, in welche dann die Nadel der Pravaz'schen Spritze rasch eingestochen werden kann. Auf diese Weise wurden alle Thiere inficirt und 24 bis 48 Stunden nach der Infection mit den Temperaturmessungen begonnen, welche in der Schenkelbeuge, also in dem Pelze angestellt, während der Erkrankung bis zum Tode, resp. bis zur Tödtung fortgesetzt wurden. Was die Quantität der injicirten Pilzgallerte betrifft, so wurde in allen Fällen zu jeder Infection 1/2 Spritze = 0,5 Grm. verwendet und stets vor der letzteren ein Theil der Bauchhaut geschoren, sorgfältig abgewaschen und desinficirt. In einzelnen Fällen hatte ich zwei Thiere für die beiden Culturkammern je eines Niederschlages benutzt. In den meisten Fällen wurde nur ein Thier und nur eine Kammer dazu verwendet, während ich die zweite Kammer oder deren Rest in den ersteren Fällen noch einmal einer fleissigen Durchmusterung unterzog. Auch in diesen letzten mikroskopischen Controluntersuchungen fand ich immer die Bestätigung der vollkommensten Reinheit des Materials, mit welchem nun der Reihenfolge nach folgende Versuche angestellt wurden.

Versuch I.

Ein ausgewachsenes männliches graues Kaninchen wurde mit Mikrokokken- (Bacillen-) Gallerte des Brunnens No. 1 in Niederrad am 5. October 1881 auf die angegebene Weise inficirt, und zwar Nachmittags um 2 Uhr. (Bemerken muss ich an dieser Stelle, dass die normale Temperatur des Kaninchens, in der Schenkelbeuge gemessen, 37,8—38,2° C. betrug.)

Temperatur vor und nach der Infection							38,0
=	am	6.	October	Nachmittags	2	Uhr	39,80
=	=	6.	=	Abends	6	=	39,80
=	=	7.	=	Morgens	8	=	39,30
=	=	7.	=	Nachmittags	2	=	40,10
=	=	7.	=	Abends	6	=	40,16
=	=	8.	=	Morgens	8	=	39,80
=	=	8.	=	Abends	6	=	40,60
=	=	9.	=	Abends [1].			40,60
=	=	10.	=	Morgens	8	=	39,50
=	=	10.	=	Nachmittags	2	=	40,00
=	=	10.	=	Abends	8	=	40,65
=	=	11.	=	Morgens	8	=	39,35
=	=	11.	=	Abends	8	=	40,50

1) Wegen Berufsgeschäften konnte ich die Morgentemperatur nicht messen.

Temperatur	am	12.	October	Morgens	8	Uhr	39,30
=	=	12.	=	Abends	8	=	40,35
=	=	13.	=	Morgens	8	=	39,10
=	=	13.	=	Abends	8	=	40,55
=	=	14.	=	Morgens	8	=	40,50
=	=	14.	=	Abends	8	=	40,90
=	=	15.	=	Morgens	8	=	40,50

Das Thier lag auf der Seite, befand sich in Agonie und wurde Nachmittags ½ 3 Uhr getödtet.

Versuch II.

Ein grosses graues männliches Kaninchen wurde mit derselben Gallerte (Brunnen No. 1) zu derselben Zeit inficirt.

Temperatur vor und nach der Infection . . .							37,80
=	am	6.	October	nach	2	Uhr	39,50
=	=	6.	=	Abends	8¼	=	39,90
=	=	7.	=	Morgens	8¼	=	39,50
=	=	7.	=	Abends	8¼	=	40,40
=	=	8.	=	Morgens	8¼	=	39,80
=	=	8.	=	Abends	8¼	=	40,60
=	=	9.	=	Morgens	8¼	=	39,90
=	=	9.	=	Abends	8¼	=	40,90
=	=	10.	=	Morgens	8¼	=	39,80

Wurde absichtlich Nachmittags 3 Uhr getödtet, obgleich das Thier noch Nahrung zu sich nahm und verhältnissmässig munter war. Der Grund der frühen Tödtung betraf das Verhalten der Organismen im Anfange der typhösen Erkrankung klarzustellen, worauf ich später zurückkommen werde. Solche frühe Tödtungen habe ich, wie aus der Anstellung der weiteren Versuche hervorgeht, öfters in derselben Absicht vorgenommen, und zwar unblutig, nur durch die Zerstörung der Medulla oblongata.

Versuch III.

Ein grosses graues weibliches Kaninchen wurde am 22. December 1881 auf die angegebene Weise mit 0,5 Grm. Mikrokokken- (Stäbchen-) Gallerte inficirt aus einer Culturkammer des Brunnens No. 2 in Niederrad.

Temperatur vor und nach der Infection . . .							37,85
=	am	24.	December	Morgens	8	Uhr	38,90
=	=	24.	=	Abends	8	=	39,50
=	=	25.	=	Morgens	8	=	38,95
=	=	25.	=	Abends	8	=	40,35
=	=	26.	=	Morgens	8	=	38,80
=	=	26.	=	Abends	8	=	40,95
=	=	27.	=	Morgens	8	=	38,75
=	=	27.	=	Abends	8	=	40,90
=	=	28.	=	Morgens	8	=	38,25

Abortirte in der Nacht 5 völlig kahle, hochroth gefärbte Früchte, von welchen 3 todt waren und 2 träge, automatische Bewegungen auf Kneifen, also Reizung der äusseren Haut, ausführten. Die abortirten Thier-

chen wurden sofort einer genauen Untersuchung unterworfen, deren Resultat später zur Mittheilung gelangen wird. Ich bemerke, dass das Versuchsthier in einem warmen Raume, wie alle anderen, sich befand.

Temperatur	am	28.	December	Abends	8	Uhr	39,50
=	=	29.	=	Morgens	8	=	39,40
=	=	29.	=	Abends	8	=	40,80
=	=	30.	=	Morgens	8	=	39,80
=	=	30.	=	Abends	8	=	41,10
=	=	31.	=	Morgens	8	=	39,80
=	=	31.	=	Abends	8	=	41,05
=	=	1.	Januar 1882	Morgens	8	=	39,85
=	=	1.	=	Abends	8	=	41,15
=	=	2.	=	Morgens	8	=	39,50

Das schwer kranke Thier wurde am 2. Januar, Nachmittags 2 Uhr, getödtet.

Versuch IV.

Mit derselben Gallerte, wie bei Versuch III, wurde gleichzeitig ein mittelgrosses grau und weisses Kaninchen inficirt.

Temperatur vor und nach der Infection							38,0
=	am	24.	December	Morgens	$8\frac{1}{4}$	Uhr	38,80
=	=	24.	=	Abends	$8\frac{1}{4}$	=	39,60
=	=	25.	=	Morgens	$8\frac{1}{4}$	=	38,50
=	=	25.	=	Abends	$8\frac{1}{4}$	=	40,50
=	=	26.	=	Morgens	$8\frac{1}{4}$	=	38,40
=	=	26.	=	Abends	$8\frac{1}{4}$	=	40,65
=	=	27.	=	Morgens	$8\frac{1}{4}$	=	38,60
=	=	27.	=	Abends	$8\frac{1}{4}$	=	40,56
=	=	28.	=	Morgens	$8\frac{1}{4}$	=	39,20

Nachmittags 3 Uhr wurde das Thier, welches verhältnissmässig noch munter war, getödtet.

Versuch V.

Am 4. März 1882 fand die Infection eines schwarz und weissen Kaninchens mit Pilzgallerte, aus dem Niederschlag des Brunnens No. 3 von Niederrad gezüchtet, statt.

Temperatur vor und nach der Infection .							38,25
=	am	6.	März	Morgens	8	Uhr	38,95
=	=	6.	=	Abends	8	=	40,00
=	=	7.	=	Morgens	8	=	38,80
=	=	7.	=	Abends	8	=	40,15
=	=	8.	=	Morgens	8	=	39,00
=	=	8.	=	Abends	8	=	40,30
=	=	9.	=	Morgens	8	=	38,80
=	=	9.	=	Abends	8	=	40,90
=	=	10.	=	Morgens	8	=	38,85
=	=	10.	=	Abends	8	=	40,95
=	=	11.	=	Morgens	8	=	39,00
=	=	11.	=	Abends	8	=	41,10

Temperatur	am	12.	März	Morgens	8	Uhr	38,80
=	=	12.	=	Abends	8	=	41,35
=	=	13.	=	Morgens	8	=	38,85
=	=	13.	=	Abends	8	=	41,36
=	=	14.	=	Morgens	8	=	38,80

Das schwer erkrankte, in dem Kasten hin- und herwankende Thier wurde um 3 Uhr Nachmittags getödtet.

Versuch VI.

Ein grosses kräftiges, weiss und graues männliches Kaninchen wurde am 2. Mai 1882 mit Pilzgallerte, gezüchtet aus dem Niederschlag des Brunnens No. 4 von Niederrad, inficirt.

Temperatur des Thieres vor und nach der Infection 38,00

Temperatur	am	4.	Mai	Morgens	8	Uhr	38,90
=	=	4.	=	Abends	8	=	39,00
=	=	5.	=	Morgens	8	=	38,85
=	=	5.	=	Abends	8	=	39,20
=	=	6.	=	Morgens	8	=	38,80
=	=	6.	=	Abends	8	=	39,50
=	=	7.	=	Morgens	8	=	38,85
=	=	7.	=	Abends	8	=	39,95
=	=	8.	=	Morgens	8	=	38,85
=	=	8.	=	Abends	8	=	40,00
=	=	9.	=	Morgens	8	=	38,83
=	=	9.	=	Abends	8	=	40,10
=	=	10.	=	Morgens	8	=	39,00
=	=	10.	=	Abends	8	=	40,20
=	=	11.	=	Morgens	8	=	39,10
=	=	11.	=	Abends	8	=	40,20
=	=	12.	=	Morgens	8	=	38,90
=	=	12.	=	Abends	8	=	40,35
=	=	13.	=	Morgens	8	=	39,10
=	=	13.	=	Abends	8	=	40,50
=	=	14.	=	Morgens	8	=	39,15
=	=	14.	=	Abends	8	=	40,90
=	=	15.	=	Morgens	8	=	38,90
=	=	15.	=	Abends	8	=	41,20
=	=	16.	=	Morgens	8	=	38,55
=	=	16.	=	Abends	8	=	41,25
=	=	17.	=	Morgens	8	=	39,80
=	=	17.	=	Abends	8	=	41,75
=	=	18.	=	Morgens	8	=	39,95

Das Thier taumelte in dem Kasten hin und her, frass nichts mehr und wurde deshalb am 18. Mai Nachmittags 3 Uhr getödtet.

Versuch VII.

Am 3. Juli 1882 wurde ein weiss und rothes Kaninchen, männlichen Geschlechts, mit Pilzgallerte aus dem Niederschlag des Wassers No. 5 von Niederrad inficirt.

Temperatur des Thieres vor und nach der Infection 38,10

Temperatur	am	5.	Juli	Morgens	8	Uhr	38,00
=	=	5.	=	Abends	8	=	38,50
=	=	6.	=	Morgens	8	=	39,10
=	=	6.	=	Abends	8	=	39,25
=	=	7.	=	Morgens	8	=	39,15
=	=	7.	=	Abends	8	=	39,70
=	=	8.	=	Morgens	8	=	38,90
=	=	8.	=	Abends	8	=	39,20
=	=	9.	=	Morgens	8	=	38,95
=	=	9.	=	Abends	8	=	39,35
=	=	10.	=	Morgens	8	=	38,90
=	=	10.	=	Abends	8	=	39,50
=	=	11.	=	Morgens	8	=	38,95
=	=	11.	=	Abends	8	=	39,50
=	=	12.	=	Morgens	8	=	38,35
=	=	12.	=	Abends	8	=	39,95
=	=	13.	=	Morgens	8	=	38,30
=	=	13.	=	Abends	8	=	40,00
=	=	14.	=	Morgens	8	=	39,00
=	=	14.	=	Abends	8	=	40,10
=	=	15.	=	Morgens	8	=	38,90
=	=	15.	=	Abends	8	=	40,30
=	=	16.	=	Morgens	8	=	38,95
=	=	16.	=	Abends	8	=	40,30
=	=	17.	=	Morgens	8	=	39,05
=	=	17.	=	Abends	8	=	40,50
=	=	18.	=	Morgens	8	=	39,20
=	=	18.	=	Abends	8	=	40,80
=	=	19.	=	Morgens	8	=	39,25
=	=	19.	=	Abends	8	=	40,90
=	=	20.	=	Morgens	8	=	39,30
=	=	20.	=	Abends	8	=	41,20
=	=	21.	=	Morgens	8	=	39,25

Am 21. Juli, Nachmittags 3 Uhr, wurde das schwer kranke Thier getödtet.

Versuch VIII.

Ein graues kräftiges Kaninchen wurde am 27. April 1882 mit Mikrokokken- (Stäbchen-) Gallerte von der Cultur des Wasserniederschlages No. 1 vom Gutleuthof inficirt.

Temperatur des Thieres vor und nach der Infection 38,00

Temperatur	am	29.	April	Morgens	8	Uhr	38,10
=	=	29.	=	Abends	8	=	38,15
=	=	30.	=	Morgens	8	=	39,00
=	=	30.	=	Abends	8	=	39,30
=	=	1.	Mai	Morgens	8	=	38,25
=	=	1.	=	Abends	8	=	39,30
=	=	2.	=	Morgens	8	=	38,50

Temperatur	am	2.	Mai	Abends	8	Uhr	39,85
=	=	3.	=	Morgens	8	=	38,50
=	=	3.	=	Abends	8	=	39,85
=	=	4.	=	Morgens	8	=	38,60
=	=	4.	=	Abends	8	=	39,95
=	=	5.	=	Morgens	8	=	39,00
=	=	5.	=	Abends	8	=	40,20
=	=	6.	=	Morgens	8	=	38,55
=	=	6.	=	Abends	8	=	40,60
=	=	7.	=	Morgens	8	=	38,70
=	=	7.	=	Abends	8	=	40,65
=	=	8.	=	Morgens	8	=	38,90
=	=	8.	=	Abends	8	=	40,80
=	=	9.	=	Morgens	8	=	38,95

Das zwar schwer kranke, aber doch verhältnissmässig noch in einem leidlichen allgemeinen Zustande befindliche Thier wurde am 9. Mai getödtet.

Versuch IX.

Von der Cultur des Wasserniederschlages vom Brunnen 3 vom Gutleuthof wurde am 27. April 1882 ein kräftiges grau und weisses Kaninchen inficirt.

Temperatur vor und nach der Infection 38,10

Temperatur	am	29.	April	Morgens	8 1/4	Uhr	38,15
=	=	29.	=	Abends	8 1/4	=	38,20
=	=	30.	=	Morgens	8 1/4	=	38,20
=	=	30.	=	Abends	8 1/4	=	39,90
=	=	1.	Mai	Morgens	8 1/4	=	38,20
=	=	1.	=	Abends	8 1/4	=	39,65
=	=	2.	=	Morgens	8 1/4	=	38,50
=	=	2.	=	Abends	8 1/4	=	39,80
=	=	3.	=	Morgens	8 1/4	=	38,50
=	=	3.	=	Abends	8 1/4	=	39,75
=	=	4.	=	Morgens	8 1/4	=	38,60
=	=	4.	=	Abends	8 1/4	=	40,10
=	=	5.	=	Morgens	8 1/4	=	38,60
=	=	5.	=	Abends	8 1/4	=	40,15
=	=	6.	=	Morgens	8 1/4	=	38,60
=	=	6.	=	Abends	8 1/4	=	40,20
=	=	7.	=	Morgens	8 1/4	=	39,50

Das Thier, welches eine gute Fresslust zeigte, wurde am 7. Mai getödtet.

Versuch X.

Ein schwarz und weisses Kaninchen wurde am 27. April 1882 mit der Cultur von dem Niederschlag des Wassers No. 5 vom Gutleuthof inficirt.

Temperatur des Thieres vor und nach der Infection 38,10

Temperatur	am	29.	April	Morgens	8 1/2	Uhr	38,55
=	=	29.	=	Abends	8 1/2	=	38,60
=	=	30.	=	Morgens	8 1/2	=	38,15
=	=	30.	=	Abends	8 1/2	=	38,60

Temperatur	am	1.	Mai	Morgens	8 1/2	Uhr	38,20
=	=	1.	=	Abends	8 1/2	=	38,50
=	=	2.	=	Morgens	8 1/2	=	38,30
=	=	2.	=	Abends	8 1/2	=	38,80
=	=	3.	=	Morgens	8 1/2	=	38,20
=	=	3.	=	Abends	8 1/2	=	39,40
=	=	4.	=	Morgens	8 1/2	=	38,30
=	=	4.	=	Abends	8 1/2	=	39,45
=	=	5.	=	Morgens	8 1/2	=	38,50
=	=	5.	=	Abends	8 1/2	=	39,80
=	=	6.	=	Morgens	8 1/2	=	38,50
=	=	6.	=	Abends	8 1/2	=	40,00
=	=	7.	=	Morgens	8 1/2	=	38,90
=	=	7.	=	Abends	8 1/2	=	40,80
=	=	8.	=	Morgens	8 1/2	=	39,00
=	=	8.	=	Abends	8 1/2	=	40,80
=	=	9.	=	Morgens	8 1/2	=	39,10
=	=	9.	=	Abends	8 1/2	=	40,85
=	=	10.	=	Morgens	8 1/2	=	39,50
=	=	10.	=	Abends	8 1/2	=	41,35
=	=	11.	=	Morgens	8 1/2	=	39,85
=	=	11.	=	Abends	8 1/2	=	41,50

Am 12. Mai Morgens 8 Uhr fand ich das Thier todt in seinem Kasten.

Versuch XI.

Am 27. April 1882 wurde ein starkes weisses Kaninchen mit der Culturgallerte aus dem Niederschlag des Wassers No. 6 vom Gutleuthof inficirt.

Temperatur des Thieres vor und nach der Infection 38,20

Temperatur	am	29.	April	Morgens	8 3/4	Uhr	38,30
=	=	29.	=	Abends	8 3/4	=	39,30
=	=	30.	=	Morgens	8 3/4	=	39,30
=	=	30.	=	Abends	8 3/4	=	39,90
=	=	1.	Mai	Morgens	8 3/4	=	39,20
=	=	1.	=	Abends	8 3/4	=	40,10
=	=	2.	=	Morgens	8 3/4	=	39,50
=	=	2.	=	Abends	8 3/4	=	40,30
=	=	3.	=	Morgens	8 3/4	=	39,00
=	=	3.	=	Abends	8 3/4	=	40,50
=	=	4.	=	Morgens	8 3/4	=	39,30
=	=	4.	=	Abends	8 3/4	=	40,50
=	=	5.	=	Morgens	8 3/4	=	39,30
=	=	5.	=	Abends	8 3/4	=	40,60
=	=	6.	=	Morgens	8 3/4	=	39,70
=	=	6.	=	Abends	8 3/4	=	40,80
=	=	7.	=	Morgens	8 3/4	=	39,70
=	=	7.	=	Abends	8 3/4	=	41,10
=	=	8.	=	Morgens	8 3/4	=	39,70

Das schwer kranke Thier, matt in seinem Kasten umherwankend, wurde am Abend des 8. Mai um 8 Uhr getödtet.

Versuch XII.

Ein völlig ausgewachsenes grau und weisses Kaninchen wurde am 27. April 1882 mit einer Cultur aus dem Niederschlag des Brunnens No. 1 vom Rothen Hamm inficirt.

Temperatur des Thieres vor und nach der Infection 38,20

Temperatur am	29.	April	Morgens	9	Uhr	38,25
= =	29.	=	Abends	9	=	38,50
= =	30.	=	Morgens	9	=	38,20
= =	30.	=	Abends	9	=	38,60
= =	1.	Mai	Morgens	9	=	38,30
= =	1.	=	Abends	9	=	38,50
= =	2.	=	Morgens	9	=	38,90
= =	2.	=	Abends	9	=	39,80
= =	3.	=	Morgens	9	=	38,90
= =	3.	=	Abends	9	=	39,80
= =	4.	=	Morgens	9	=	38,85
= =	4.	=	Abends	9	=	40,70
= =	5.	=	Morgens	9	=	38,70
= =	5.	=	Abends	9	=	40,75
= =	6.	=	Morgens	9	=	39,00
= =	6.	=	Abends	9	=	40,90
= =	7.	=	Morgens	9	=	39,00
= =	7.	=	Abends	9	=	40,85
= =	8.	=	Morgens	9	=	39,20
= =	8.	=	Abends	9	=	41,35
= =	9.	=	Morgens	9	=	39,85

Das Thier, schwer krank, wurde Nachmittags 3 Uhr getödtet.

Neben den Wasserculturversuchen hatte ich acht Versuche mit cultivirten Organismen aus dem Blut von Kranken in der zweiten Generation angestellt, welche zur Controle, nicht allein für die Temperaturen, sondern auch für die vergleichenden mikroskopischen Befunde in den Organen dienen sollten. Da dieselben nach beiden Richtungen hin gleiche Resultate, wie die Wasserculturversuche ergaben, will ich diese Thatsache einfach nur hier erwähnen, behalte mir indessen vor, in dem Kapitel über die mikroskopischen Untersuchungen der Organe mit ein paar Worten darauf zurückzukommen.

Betrachtet man die Resultate der zwölf Versuche etwas näher, so ist nicht zu verkennen, dass eine grosse Uebereinstimmung in dem Beginn und dem Verlaufe des Fiebers zu constatiren ist. Es möchte vielleicht Manchen, der mit der Anstellung solcher pathologischen Versuche nicht vertraut ist, oder den Modus der Infection nicht ge-

hörig berücksichtigt, befremden, dass schon nach so verhältnissmässig kurzer Zeit die ersten Fieberbewegungen auftreten. Dieses Befremden ist ja auch erklärlich, wenn man erwägt, wie lange die Incubationsdauer der Krankheit beim Menschen währt. Man darf aber bei den Versuchen nicht vergessen, dass auf einmal grosse Mengen der lebensfähigsten Krankheitskeime in den Organismus der Thiere hineingebracht werden, und dass, zumal in der Bauchhöhle, ein Eindringen derselben in die Lymphbahnen und von da in den Kreislauf ausserordentlich rasch sich vollzieht. Es ist das Verhältniss ein ganz anderes, wenn sich die Krankheit auf dem natürlichen Wege entwickelt. Hier findet ein nur spärliches Eindringen der Keime, meist in Zwischenräumen, also wiederholt in kleinen Mengen statt und der Kampf ist ein unter Umständen langer, bis der Stoffwechsel des menschlichen Körpers der Massenentwickelung der pathogenen Schistomyceten unterliegt — erkrankt. Es ist demnach die rasche Zufuhr der Krankheitskeime in einer Art und Weise, dass sie dabei in grossen Quantitäten geschieht, die Ursache der ausserordentlich kurzen Incubationsdauer bei den Versuchsthieren, welche den 3. Tag nicht übersteigt.

Was die Temperaturen im Verlauf der Krankheit betrifft, so ist in allen Fällen ein mehr oder weniger rasches Steigen derselben, namentlich der Abendtemperaturen, zu constatiren, mit deutlichen Morgenremissionen. Auf der Höhe der Erkrankung erreichen die Abendtemperaturen einen hohen Grad, ebenso die Remissionen am Morgen, in ähnlicher Weise, wie man dies beim Menschen in schweren Fällen so oft beobachtet. Wenn auch im Allgemeinen solche Schwankungen in der Temperatur, wie bei dem Menschen, welche theilweise auf die Einwirkung der Behandlung zurückzuführen sind, seltener beobachtet werden, so liegt dieses, meines Erachtens, in der von der menschlichen verschiedenen Constitution der Thiere, immerhin sind sie jedoch deutlich ausgeprägt.

Nach der Tödtung der Thiere wurde deren Section und die ersten orientirenden mikroskopischen Untersuchungen vorgenommen. Um die im höchsten Grade störenden peristaltischen Bewegungen der Gedärme nach sofortigem Eröffnen der Leibeshöhle nach dem Tode zu vermeiden, wurden die Cadaver 1—2 Stunden liegen lassen und dann erst mit der Arbeit der makroskopischen Untersuchung begonnen. Es ist diese Vorsicht deshalb von Wichtigkeit, weil durch Ausschluss der Reizung von der bedeutend niedriger temperirten Zimmerluft auf die lebenden Darmwände die vor dem Tode vorhandene Vertheilung des Darminhalts nicht beeinträchtigt wird und weil in Folge

der Bewegungen eventuelle Verschiebungen von Pilzvegetationen, besonders in den Lymph- und Blutbahnen nicht so leicht vorkommen können. Ueberhaupt wurden die Darmschlingen mit grosser Vorsicht behutsam gelöst.

Section des Thieres von Versuch I.

Das graue, vor der Infection kräftige Kaninchen wurde am 10. Tage seiner Krankheit getödtet. Es lag dasselbe auf der linken Seite und vermochte sich kaum aufzurichten, es befand sich also in dem Zustande der Agonie. Der Cadaver war ziemlich stark abgemagert.

Nach der Eröffnung der Leibeshöhle traten die stark aufgeblähten Dünndarmschlingen, wie in allen meinen früheren Versuchen angegeben wurde, zu Tage. Neben den grösseren Gasansammlungen im Duodenum, Jejunum und Ileum kamen Stellen zu Gesicht, welche mit theils von grösseren, theils von kleineren Gasbläschen durchsetzten flüssigen Massen erfüllt waren. Man sah dieselben deutlich durch die transparente succulente Darmwand hindurch schimmern. Im Dickdarm befanden sich weiche Kothmassen mit sehr spärlichen, ebenfalls mit Gasbläschen abwechselnden Scybala. Nach dem vorsichtigen Herauspräpariren des ganzen Dünndarms wurde derselbe seiner ganzen Länge nach in allen Fällen aufgeschnitten und der Inhalt behutsam mit etwas erwärmtem Wasser abgespült. Hierbei zeigte es sich, dass die Schleimhaut in allen Abschnitten desselben gelockert, succulent erschien, und dass die Blutgefässchen derselben in weiten Strecken mit Blut strotzend erfüllt waren. Die Peyer'schen Plaques waren bedeutend geschwollen, markig infiltrirt und ihre Umgebung war mit Blut überfüllten Gefässchen dicht umsponnen. Ausser den drei am tiefsten gelegenen Plaques, welche etwas über 1—2 Mm. grosse nekrotische Stellen in der Mitte erkennen liessen, befanden sich die übrigen in dem Zustande der verschiedensten, zum Theil in der hochgradigsten Schwellung.

Die Milz war über das Doppelte, fast das Dreifache ihres Volumens (in der Breite und Dicke) und das Doppelte (in der Länge) vergrössert. Die Pulpa ausserordentlich blutreich, dabei ziemlich fest in ihrem Gefüge, die Kapsel glatt, gespannt. In dem Parenchym fanden sich etwa linsengrosse, dunkelrothe Stellen, nirgends aber eine Erweichung oder matsche Beschaffenheit, wie sie nach septischen Infetionen stets beobachtet wird.

Die Leber war blutreich, vergrössert, die Ränder der verschiedenen Lappen stumpf, rundlich, ein deutliches Bild der Hyperämie.

Der Magen fast leer; ausser einigen Speiserestchen fand sich verschieden fein zernagtes Stroh in demselben. — Schon bei meinen sämmtlichen, früher angestellten Versuchen habe ich die Beobachtung gemacht, dass die schwer erkrankten Thiere die gereichte Nahrung (Semmel und Milch, abgekochte Kartoffeln, Runkel- und gelbe Rüben) nicht annahmen, sondern fremde harte Stoffe, Stroh, Holz, sogar den eigenen Koth, namentlich die noch harten Scybala mit Vorliebe frassen. Sollte diese perverse Geschmacksrichtung nicht etwa einer instinctiven Selbsthülfe zuzuschreiben sein, oder mit den oft eigenthümlichsten Gelüsten menschlicher Kranken Aehnlichkeit haben? Leider ist es nicht möglich, auf diese Fragen zutreffende Antworten zu geben.

Die Nieren befanden sich in dem Zustande der Blutüberfüllung, besonders die Substantia corticalis; die Substantia medullaris war blass und nur einzelne Gefässchen injicirt.

Die Mesenterialdrüsen befanden sich in dem Zustande hochgradiger Schwellung, in bedeutend entwickelter markiger Infiltration.

Das Mesenterium zeigte mit Blut injicirte Gefässe und Capillaren.

Die Lungen waren in ihren oberen Theilen gesund, hier und da fanden sich emphysematische Partien. In den unteren Lappen dagegen wurden beiderseits von 3—5 Mm. breite, stark geröthete Stellen beobachtet, welche bis zu 6 Mm. Länge in das Gewebe hinein verfolgt werden konnten. Die Umrisse dieser Stellen nach den verschiedenen Richtungen hin waren sehr unregelmässig, manchmal von normalem Gewebe umgeben und nur durch eine mehr oder weniger schmale Brücke mit einander verbunden. Aehnliche Stellen fanden sich an der Lungenwurzel in der Umgebung der grossen Gefässe, jedoch nicht in der Ausdehnung wie an der Peripherie des Organs.

Section des Thieres von Versuch II.

Im Ganzen fand sich derselbe Befund wie bei dem Thiere des I. Versuches, nur fanden sich die flüssigen mit Gasbläschen durchsetzten Massen blos im Duodenum und im oberen Theile des Jejunum. Im Ileum war der Darminhalt zähe und nur an einzelnen Stellen grosse Gasblasen vorhanden. Die Schleimhaut des gesammten Dünndarms aber befand sich in dem Zustande hochgradiger Blutüberfüllung und Succulenz.

Die Milz nach allen Richtungen um das Doppelte des normalen Volumens vergrössert, sehr blutreich; der Kopf, fast kugelig ange-

schwollen, zeigte eine lebhaft blutrothe Farbe. Die Pulpa war trotzdem ziemlich fest, die Milzbälkchen weniger deutlich zu erkennen.

Section des Thieres von Versuch III.

Das Thier abortirte am 6. Tage nach der Infection 5 unreife Früchte. Dass dasselbe in gravidem Zustande sich befand, konnte ich vor der Infection nicht erkennen, obgleich mir der etwas stärkere Leib auffiel. Die Jungen waren sehr klein, völlig nackt, die Haut hochroth gefärbt, von der Schnauze bis zum Afterspalt bis 3 Ctm. lang; die Augen und die Geschlechtsorgane zeigten den bekannten fötalen Charakter.

Der gesammte Dünndarm, das Duodenum, Jejunum und Ileum war mit dünnflüssigen Massen angefüllt, welche reichliche Mengen von Gasblasen enthielten, die Peyer'schen Plaques des Ileum waren theilweise bis zu Linsengrösse nekrotisirt und in den Geschwürchen fanden sich theils grössere, theils kleinere Blutgerinnselchen, durch capilläre Hämorrhagien entstanden. Die pathologische Beschaffenheit der Dünndarmschleimhaut war dieselbe, wie die, welche ich bei dem Sectionsbefunde I mitgetheilt habe.

Die Milz war reichlich das Dreifache ihres Volumens vergrössert, in Länge, Breite und Dicke, die Ränder vollständig abgerundet. Der Blutreichthum und die Beschaffenheit der Pulpa, sowie die Kapsel, wie im Sectionsprotokoll I angegeben.

Lungen. In den unteren und mittleren Lappen fanden sich sowohl periphere, als auch mitten in dem Gewebe bis zu 1, 2 Ctm. im Durchmesser zeigende dunkelrothe Stellen.

Der pathologisch-anatomische Befund der Leber und des Magens wie bei I.

Uterus. Schleimhaut der Cornua leicht injicirt, zeigte sehr deutlich die stärker gerötheten noch schwammigen kleinen Placentarstellen. In dem Lumen derselben und auf der Schleimhaut fanden sich kleine Blutgerinnselchen neben einer spärlichen gelblichen serösen Flüssigkeit. Weder in dem Organe, noch in seiner Umgebung fanden sich entzündete Stellen, es entsprach der Befund dem normalen puerperalen Zustande des Abortus vollkommen.

Section des Thieres von Versuch IV.

Wurde am 6. Tage der Erkrankung getödtet, zeigte flüssigen mit Gasbläschen durchsetzten Darminhalt im Duodenum und dem oberen Theile des Jejunum. Peyer'sche Drüsen mässig geschwollen, die Umgebung derselben stark injicirt.

Milz fast das Doppelte ihres Volumens, namentlich am Kopfe vergrössert, lebhaft roth; das Parenchym etwas weniger fest als im normalen Zustande, ausserordentlich succulent. In Folge der hochgradigen Succulenz bei durchfallendem Licht an den rundlichen Rändern fast transparent-roth.

Section des Thieres von Versuch V.

Das schwer kranke Thier wurde am 10. Tage nach der Infection getödtet. Der gesammte Dünndarm, Duodenum, Jejunum und Ileum, war mit gashaltigen flüssigen Massen erfüllt. Die Peyer'schen Plaques sehr stark geschwollen, die Umgebung derselben, sowie die Schleimhaut der verchiedenen Dünndarmabschnitte sehr stark injicirt; beginnende Nekrose der Plaques im Ileum deutlich zu constatiren.

Milz weit über das Doppelte ihres Volumens (nach allen Richtungen fast gleichmässig) vergrössert, sehr blutreich, das Parenchym ziemlich derb, nirgends erweicht, wohl aber mit dunkelrothen Stellen durchsetzt.

Leber sehr blutreich, die Ränder der Lappen abgerundet.

Magen wie bei Versuch I und III.

Lungen. In den unteren Lappen kleine dunkelrothe Herde, in den oberen Lappen emphysematische Stellen.

Nieren. Die Substantia corticalis blutreich, sonst normal.

Die Mesenterialdrüsen wie bei Versuch I, II, III, IV sehr vergrössert.

Section des Thieres von Versuch VI.

Das Thier wurde am 16. Tage nach der Infection in dem Zustande der hochgradigsten Schwäche getödtet. Die Muskeln der Extremitäten vermochten nicht mehr ihren physiologischen Functionen vorzustehen, die Ortsveränderungen wurden nur in taumelnden und zitternden Bewegungen ausgeführt.

Auch bei diesem Thiere wurden die verschiedenen Abschnitte des Dünndarms, Duodenum, Jejunum und Ileum, mit stark gashaltigen sehr dünnen Massen erfüllt gefunden. Die Schleimhaut war stark injicirt und zeigte an zahlreichen Stellen eine dunkelrothe Färbung, welche als kleine Stauungsherde, mit capillären Hämorrhagien umgeben, zu erkennen waren. Die Peyer'schen Plaques waren sämmtlich bedeutend geschwollen und an denjenigen im Ileum konnten kleine nekrotische Partien, meist im Centrum derselben, constatirt werden.

Milz reichlich dreifach nach allen Dimensionen vergrössert.

Das Parenchym, dunkelroth gefärbt und succulent, besass eine im Zusammenhang des Gewebes zwar ziemlich feste, dabei aber doch weich anzufühlende Beschaffenheit.

Section des Thieres von Versuch VII.

Das schwer kranke Thier wurde am 18. Tage getödtet und zeigte dieselben pathologischen Veränderungen in den betreffenden Organen, wie sie in Versuch VI geschildert worden sind.

Section der Thiere von Versuch VIII, IX, X, XI und XII.

Das Thier des Versuches IX wurde am 10. Tage nach der Infection getödtet, das des Versuches X fand ich am 15. Tage nach derselben todt in seinem Behälter, das des Versuches XI wurde am 11. und das des Versuches XII am 12. Tage getödtet.

Der Sectionsbefund des Thieres IX entsprach dem Befunde des Versuchsthieres IV, der des Thieres No. X dem des Versuchsthieres I, ferner derjenige der Thiere XI und XII dem des Versuchsthieres V.

Mit dem Wasser der drei, keine verdächtigen Organismen enthaltenden Brunnen No. 6 von Niederrad (sowie von dem der sogenannten Lindenpumpe) und No. 2 und 4 vom Gutleuthof wurden ebenfalls Culturkammern beschickt. Es entwickelten sich in denselben nur spärliche Colonien des Mikrokokkus prodigiosus und luteus, welche nach den Infectionsversuchen keinerlei krankhafte Erscheinungen hervorbrachten. Die Thiere blieben gesund, und, ich bemerke dies ausdrücklich, wurden zu keinen Infectionsversuchen mit Typhuspilzgallerte verwendet.

Die Colonienvegetationen beider Mikrokokkenarten konnte ich aus fast allen Brunnenwässern, die ich bis jetzt untersucht habe, cultiviren, ein Beweis für die ungeheure Verbreitung ihrer Keime, aber auch ein Beweis für die Ungefährlichkeit dieser Pilzformen, so lange sie vielleicht nicht Gelegenheit haben, direct in den Blutstrom zu gelangen. Dem Kampfe des Stoffwechsels in den Schleim- und serösen Häuten scheinen dieselben zu unterliegen, so dass es ihnen nicht möglich wird, zu einer Weiterentwickelung zu kommen.

B. Mikroskopische Untersuchung der Organe.

Die Dünndarmschleimhäute, einige Peyer'sche Plaques, die Milzen, Lebern, Nieren, Mesenterialdrüsen und Lungen wurden gleich nach den Sectionen, demnach im ganz frischen Zustande, einer genauen

mikroskopischen Untersuchung unterzogen, und zwar von jedem Versuchsthiere.

Die Methode derselben bestand darin, dass, nachdem gehörig feine Schnitte von den genannten Organen hergestellt und vorsichtig auf Objectgläschen ausgebreitet, ein Aufhellungsmittel, wozu sich am besten eine sehr schwache Kalilösung eignet, zugesetzt und dann ein Deckgläschen von geeigneter Feinheit aufgelegt wurde.

Was die aufhellende Kalilösung betrifft, so habe ich eine nähere Angabe dahin zu machen, dass 2 Tropfen von einer concentrirten Lösung Aetzkali in 10 C.-Ctm. destillirten Wassers jedesmal die besten Bilder im frischen Zustande der Gewebe zur Beobachtung kommen liessen. Gleichzeitig will ich bemerken, dass nach dem Erhärten der Organe in Alkohol die Verdünnung der beiden Tropfen Kalilösung nur mit 5 C.-Ctm. vorgenommen werden darf, jedoch dann erst, wenn die Organe etwa 8—14 Tage lang in dem Erhärtungsmittel gelegen haben. Vor den ersten 8 Tagen empfiehlt es sich, die erstere Verdünnung der Kalilösung zur Anwendung zu bringen, weil sonst sehr leicht die Organismen, namentlich die jüngeren Formen der Mikrokokken und die ersten Stadien der Stäbchenformen in denselben blass, ja fast ganz unkenntlich werden, während die völlig ausgebildeten Stäbchen und Fäden deutlich hervortreten. Letztere Formen besitzen also eine weit grössere Widerstandsfähigkeit gegen die schwache Kalilösung. Eisessig eignet sich ebenfalls zur Aufhellung der Gewebe, aber auch dieses Reagenz greift, ich möchte sagen, noch rascher die jüngeren Generationen der Typhusorganismen an, ebenso nach sehr kurzer Zeit auch die völlig entwickelten Eberth'schen Stäbchen. Bei einer sehr vorsichtig vorgenommenen Aufhellung in der angegebenen Aetzkalilösung ist eine Conservirung der Präparate in Glyceringallerte möglich, wenn auch die Bilder im Laufe der Zeit sich etwas verändern. Nach der Behandlung der Schnitte mit Eisessig aber dunkeln dieselben sehr bald und mitunter derartig nach, dass sie gar keine brauchbaren Bilder mehr abgeben. Zur Untersuchung der in den verschiedensten Graden ihrer Entwicklung sich befindenden Organismen und zur Erforschung ihres Verhaltens in den verschiedenen Abschnitten der Organgewebe halte ich allein die sorgfältig geleitete Aufhellung mit Kali als die beste Methode, obgleich, wie gesagt, conservirte Präparate von ihrer Schönheit und Beweiskraft, namentlich für Nichtfachmänner, mit der Zeit bedeutend Einbusse erleiden. Desto brillanter halten sich, wenn ich so sagen darf, die mit Anilin gefärbten Pilze, in Canadabalsam eingeschmolzen. Bei dieser Methode, sorgfältig ausgeführt, zeigen die

verschiedenen Entwickelungsstadien der Organismen eine dauernde verschiedene Färbung. Doch soll dieses Verhalten derselben später ausführlich erörtert werden. Es ist ein sehr grosses Verdienst Koch's, nicht allein Anregung zu den jetzt bekannten Färbemethoden gegeben, sondern auch für bestimmte Bakterien ein constantes Verhalten des Färbematerials (Tuberkelbacillen) constatirt zu haben. Damit will ich nun nicht sagen, dass die anderen Methoden der Untersuchung pilzhaltiger Gewebe, die Aufhellungsmethoden mit Aetzkali oder Eisessig, überflüssig geworden seien, gewiss nicht, denn was die eine Methode nicht leistet, leistet die andere und gerade die systematische Erforschung nach allen Richtungen hin wird in diesem Sinne allen wissenswerthen Verhältnissen Rechnung tragen. Und das ist es, was die naturwissenschaftliche Methode von dem Forscher verlangt.

a) Darminhalt. Es bestand derselbe bei allen Versuchsthieren, je nach der Ausdehnung der flüssigen, mit Gasbläschen durchsetzten Masse, den verschiedenen Versuchen entsprechend, in den verschiedenen Abschnitten des Dünndarms aus Speiseresten, Pflanzenzellen, vegetabilischen Gewebstrümmern, Amylonkörnern u. s. w., ganz besonders aber aus gelblich gefärbten Schleimmassen, in welchen abgestossene Cylinderzellen, Schleimzellen und eine grosse Menge von Typhusorganismen in den verschiedensten Graden ihrer Entwickelung, oft in grossen Colonien, eingebettet waren. Letztere zeigten in fast allen Fällen die Form des Quer- und Längsschnittes der Lieberkühn'schen Drüsen. In der serösen Flüssigkeit wurden überall isolirte Cylinderzellen, Gruppen derselben neben Schleimzellen, zahlreiche Mikrokokken, Eberth'sche Stäbchen und Klebs'sche Fädchen gefunden.

b) Dünndarm. Die Schilderung der mikroskopischen Befunde kann füglich nach dem Grade der vorgeschrittenen Erkrankung für die einzelnen Organe in Gruppen abgehandelt werden, schon aus Gründen, welche ich früher auseinandergesetzt habe. Es bestand nämlich ein nicht unbedeutender Unterschied zwischen der Ausbreitung der Organismen in den Organen derjenigen Thiere, welche bald nach der Infection getödtet, und den später getödteten oder den sterbenden Thieren. So bin ich in der Lage, die mikroskopische Darstellung der Organbefunde in zwei Gruppen zu sondern, welche im Allgemeinen und auch in specieller Betrachtung sich decken.

Zu der ersten Gruppe gehören die mikroskopischen Organbefunde von den Versuchsthieren I, III, V bis XII, von denjenigen also, welche eine 10 Tage lange Erkrankung und darüber durchgemacht

hatten. In die zweite Gruppe dagegen gehören die mikroskopischen Organbefunde derjenigen Thiere, welche unter 10 Tagen krank gewesen, demnach No. II und IV.

In dem Körperblute sämmtlicher Thiere, namentlich in dem venösen Blute, entnommen aus der Vena cava inf., fanden sich niemals die Stäbchenformen der Typhusorganismen, ebensowenig als in dem Parenchymblute des Menschen [1]), wohl aber in allerdings wechselnder Menge die beschriebenen rundlich-elliptischen Mikrokokken. Die wahrscheinlichen Gründe, weshalb keine Colonien und Stäbchenformen in dem strömenden Blute gefunden wurden, habe ich in der citirten Arbeit angegeben und gesagt, dass in diesem quasi flüssigen Gewebe die zur Colonien- — und ich setze hinzu — zur Stäbchenbildung nöthige Ruhe fehlt. Es ist das meines Erachtens eine sehr wichtige, besonders hervorzuhebende Thatsache, welche bei rein mikrokokkischen oder anderen pseudomikrokokkischen Erkrankungen ebenso sicher constatirt werden kann, im Gegensatze zu den wahrscheinlich rein bakterischen Mykosen, z. B. dem Milzbrande und den vielleicht rein spirillären Mykosen, z. B. Febris recurrens.

Betrachtet man nun die Entwickelungsformen der Typhusorganismen, welche eben pseudomikrokokkische (Misch-) Formen darstellen, in ihrer Ausbreitung in den Organen, so sind es vor allen die Dünndarmschleimhäute, namentlich aber die in ihnen sich findenden Peyer'schen Drüsen und deren nächste Umgebungen, welche die Herde und Lieblingssitze der Vegetationen darstellen. Hier sind es in erster Linie die Lymphräume der Schleimhaut und das Drüsenparenchym selbst, und zwar der Grund des letzteren, wo die bedeutendste Entwickelung stattfindet.

In der ersten Gruppe der Versuchsthiere fand ich streckenweise in der Umgebung der Peyer'schen Plaques ganze Spalten im Bindegewebe mit Mikrokokkencolonien, welche theilweise die Entwickelung in Eberth'sche Stäbchen, theilweise aber auch den Uebergang zu ausgedehnten Colonien der letzteren zeigten, durchsetzt, neben ausgewanderten isolirten Mikrokokken und Stäbchen zerstreut und in kleinen Häufchen in der Umgebung derselben. Gerade die von den Muttercolonien ausgewanderten Stäbchen hatten die schöne charakteristische Form: kurze eckige, theilweise etwas eckig abgerundete Bacillen, welche stets das Bestreben zeigten, in die Länge auszuwachsen. So erhielt ich die Bilder im frischen Zustande und nach

1) Meine Arbeit: Experimentelle Untersuchungen über Typhus abdominalis. Dieses Archiv. IX. Bd. S. 313, 314.

dem Erhärten der Theile in Alkohol nach der Aufhellung mit der angegebenen Kalilösung. Ich erhielt Präparate von solcher Klarheit und Deutlichkeit, dass ich in allen Fällen gute brauchbare Bilder auf photographischem Wege hätte anfertigen lassen können. Indessen begnüge ich mich, ein solches nur von Versuch XI (Tafel V, Fig. 4) beizugeben, in welchem die verschiedenen Stäbchen (bei 1000 Vergrösserung) je nach der Einstellung dunkel oder hell erscheinen. Es ist das Präparat ein aufgehellter frischer Schnitt durch eine Peyer'sche Drüse aus dem Ileum des Thieres, welches inficirt wurde durch die Reincultur des Niederschlages von Brunnen No. 6 vom Gutleuthof (Tafel V, Fig. 3). Es ist dennoch der Schnitt (Tafel V, Fig. 4) das Resultat von der Infection durch die Pilze in Fig. 3, Tafel V. Die undeutlichen rundlichen hellen Körperchen, welche namentlich im unteren Segmente des Bildes Taf. V, Fig. 4 zahlreich zu erkennen sind, entsprechen den nie fehlenden mikrokokkischen Muttergebilden, aus welchen die Stäbchen sich entwickeln. Sie sind so zart, dass selbst die schwache Kalilösung schon im Stande ist, ihre Contouren zu verwischen, während die Stäbchen nicht angegriffen werden. Wie ich in einer späteren Arbeit[1]) auseinandergesetzt habe, ist die grösste Vorsicht bei der Aufhellung des Drüsengewebes erforderlich, um deutliche Bilder von den Mikrokokkencolonien zu erhalten. Dass man sehr gute Bilder erhalten kann, davon legen die jener Arbeit beigegebenen Mikrophotogramme Zeugniss ab. Die Bilder sind bei schwachen Vergrösserungen $(\frac{350}{1})$ angefertigt; bei stärkerer Vergrösserung $(\frac{1000}{1})$ sieht man auch die Uebergänge in Stäbchen recht deutlich. Ausser den beschriebenen Formen der Typhusorganismen findet man im Grunde geschlossener, geschwollener Follikel lange zu Fädchen ausgewachsene Stäbchen, theils leer, theils mit in bestimmten Abständen hintereinander liegenden runden Sporen erfüllt: die Klebs'schen leeren und sporentragenden Fäden. Auch finden sich die Klebs'schen Fäden in dem eben den beginnenden nekrotischen Zerfall zeigenden Deckgewebe der Follikel (Tafel V, Fig. 2). — Neben dem oberen Abschnitt eines Follikels liegt eine Darmzotte. — Vergrösserung nur $\frac{450}{1}$; es sind daher die Stäbchen an den mikrokokkischen Wucherungen im Deckgewebe nicht deutlich zu erkennen. Nach unten sieht man sogenannte Vacuolen (erweiterte und geöffnete Cylinderzellen) en profile. Das Präparat stammt von einem Thiere, welches mittelst einer Reincultur aus dem

---

1) Experimentelle Untersuchungen über Typhus abdominalis. Dieses Archiv. XIV. Bd. Heft III.

Niederschlage des Wassers No. 2 von Niederrad inficirt wurde. Wenn auch die leeren und sporentragenden Klebs'schen Fädchen am häufigsten in dem Deckgewebe sowohl vor als auch nach dem nekrotischen Zerfall desselben gefunden werden, so trifft man sie aber auch oft im Grunde der Drüsen und in dem übrigen Schleimhautgewebe des Ileum, ja sogar selbst in den tieferen Schichten häufig genug an. Ich möchte diese Thatsache deshalb hervorheben, weil Koch die Fädchenformen nur in den nekrotisirten Drüsenpartien gesehen hat und ihr Vorkommen im eigentlichen Gewebe der Schleimhaut bezweifelt.

In zahlreichen feinen erweiterten Venen der Schleimhaut des Ileum sind die Colonien mit ihren Uebergängen in Eberth'sche Stäbchen zu finden, ganz besonders in dem die Follikel umgebenden Gewebe. In solchen Gefässchen ist der Blutstrom theils durch Druck der Organismen von aussen, theils durch ihre Wucherungen im Inneren fast ganz unterbrochen, so dass es nicht selten zur Auswanderung von weissen und zur Diapedese der rothen Blutzellen in die Maschen des Bindegewebes kommt.

c) Milz. Bei allen Versuchsthieren der ersten Gruppe wurden in der Milzpulpa neben kleinen Colonien einzelne oder zu kleinen Gruppen vereinigte Eberth'sche und Klebs'sche Bacillen gefunden. In den Milzen der Versuchsthiere I, V, VII fand ich zwischen den Pulpazellen lange Klebs'sche leere Fädchen, stets mehrere nebeneinander, theils von den Pulpazellen festgehalten, in der Untersuchungs- resp. Aufhellungsflüssigkeit flottirend.

d) Leber. In und zwischen den Leberzellen befanden sich grosse Mengen isolirter Mikrokokken und in der Umgebung der Verzweigungen der Venae portarum wurden kleine Mikrokokkencolonien mit Gruppen von Eberth'schen Stäbchen gefunden.

e) Nieren. Sowohl in dem Bindegewebe der Substantia corticalis als auch in den Zellen der Tubuli contorti konnten die Mikrokokken — weniger die Stäbchenformen — deutlich nachgewiesen werden, meist im isolirten Zustande, seltener in Colonien oder Gruppen.

f) Mesenterialdrüsen. In allen Fällen fanden sich zwischen den Parenchymzellen Mikrokokken in isolirtem Zustande neben sehr schön ausgebildeten Eberth'schen und Klebs'schen Bacillen. Gruppen beider Bacillusformen zerstreut neben einander und mit einander gemischt, wurden in dem bindegewebigen Gerüste dieser Organe beobachtet.

g) Lungen. Durchschnitte durch die rothen Partien derselben in den unteren Lappen und an der Lungenwurzel zeigten, nach der

Aufhellung des Gewebes, in den Winkeln der sich dichotomisch theilenden Capillaren das Lumen derselben fast vollständig ausfüllende Wucherungen von Mikrokokkencolonien, an welchen es hier und da zur Entwickelung der Eberth'schen Bacillen gekommen war. Zwischen den Bindegewebszügen, öfters auch in den Alveolen, fanden sich neben den anderen Formen Gruppen von Klebs'schen Bacillen. Die Organismen bewirken in diesen Organen mehr oder weniger ausgeprägte Stauungshyperämien, welche selbst auf grössere Gefässchen, namentlich auf solche an der Lungenwurzel, einen rückwirkenden Effect erkennen lassen, der seinerseits ausserordentlich günstig für die Entstehung neuer und ausgedehnter Wucherungen erscheint.

Zweite Gruppe. Die Verbreitung der Typhusorganismen in den Organen der betreffenden Versuchsthiere ist eine nur schwache gewesen. Sie betraf vorzugsweise die Einwanderung durch Wanderzellen, welche die Mikrokokkenformen enthielten, sowohl in die Peyer'schen Drüsen als auch in die Milz, Leber u. s. w., sowie die ersten Anfänge der Colonienbildung und Umwandlung in Eberth'sche Bacillen. Die Bilder, welche die aufgehellten Follikel der Gewebe der Milzen und das der Lebern zeigten, waren genau dieselben, wie ich sie im Photogramm 1 meiner letzten Arbeit über Typhus abdominalis[1]) veröffentlichte, und zwar in schwacher Vergrösserung $\frac{450}{1}$. Ueberall da, wo Colonienbildung stattgefunden, fand ich an der Peripherie derselben und in deren nächsten Umgebungen die Umwandlung von Mikrokokken in Eberth'sche Stäbchen, theilweise in Klebs'sche Bacillen. Man sieht also, dass auch in den typhösen Processen der Grad der Ausbreitung der die Krankheit hervorrufenden Pilze, sowie die Colonien- und Stäbchenbildung derselben zusammenhängt mit dem Grade oder der Schwere der Erkrankung überhaupt und dass je nach dem Stadium der Krankheit eine geringere oder grössere Menge von den pathogenen Schistomyceten gefunden werden.

V.

Ueber die Methode der Färbung.

Bei meinen Untersuchungen habe ich die sehr bequeme Baumgarten'sche Methode in Anwendung gebracht und dieselbe besonders geübt, weil sie in sehr kurzer Zeit die Anfertigung prachtvoller Präparate gestattet und eine verschiedene Färbung der verschiedenen

1) Dieses Archiv. Bd. XIV. H. 3.

Entwicklungsstadien der Typhusorganismen hervorbringt, die in dem Totaleffect wahrhaft imponirt. Diese Methode besteht nämlich darin, dass man frische oder auch in Alkohol erhärtete Schnitte auf Objectgläschen antrocknen, dann diese Schnitte mit sehr verdünnter Kalilauge (2 Tropfen einer concentrirten Lösung in 10 C.-Ctm. Wasser) übergiesst, auf schwedischem Filtrirpapier auf einer Kante ablaufen und wegsaugen lässt, wieder trocknet, dann 2—3mal durch die Flamme einer gut brennenden, sehr reinen Spiritusflamme hindurchzieht, ferner eine starke Anilinviolettlösung, vorher in heissem Wasser gelöst und filtrirt, übergiesst, den Ueberschuss wieder in das bezeichnete Papier ablaufen und aufsaugen, dann trocknen lässt und nun das Präparat in reinen Canadabalsam einschmilzt. Bei dieser Färbemethode sieht man wie bei keiner anderen die Mikrokokkencolonien, namentlich in feinen Schnitten durch geschwollene Peyer'sche Drüsen hell-violettroth und die rundlich-ovalen Körperchen, welche den ersten Grad der Eberth'schen Stäbchenbildung zeigen, satt blau, ebenso wie die Klebs'schen Stäbchen und Fädchen gefärbt. In den sporentragenden Klebs'schen, etwas blasser blau erscheinenden Fäden treten die dunkler blau gefärbten Sporen deutlich hervor. Ich habe dies in zahlreichen Versuchen, sowohl mit Blut- als auch mit Wasserculturen angestellt, zu sehen Gelegenheit gehabt.

Baumgarten sagt nun, dass nach dieser Methode die Tuberkelbacillen ungefärbt erscheinen; ich habe aber gesehen, dass einige sich auch, freilich sehr blass blau färben. Den eigentlichen Grund anzugeben, weshalb dieselben sich einmal schwach färben, das andere Mal nur als freilich deutliche, aber blasse Gebilde zu sehen sind, vermag ich selbstverständlich nicht. Ich habe Gemische von cultivirten Typhusorganismen von Mikrokokkus prodigiosus, luteus und Bacterium termo in einem Präparat nach der Baumgarten'schen Methode gefärbt und gefunden, dass die satte blaue Färbung nur die Typhusbacillen annahmen, dagegen Bacterium termo blass blauviolett und die beiden Mikrokokken fast gar nicht gefärbt erschienen. Während die Typhusbacillen immer die gesättigte blaue Farbe zeigten, war die blau-violette Farbe des Bacterium termo bei einigen Exemplaren sehr deutlich, bei anderen sehr schwach zu sehen, ein Beweis, dass gewisse Entwickelungsformen niederer Pilzgebilde ein gewisses, vielleicht bestimmtes Aufnahmevermögen für dieselbe Farbe besitzen, andere aber in gleichen Entwickelungsformen ein verschiedenes Verhalten gegen die Farbe zeigen. Es ist diese Methode daher wohl geeignet, die Eberth'schen und Klebs'schen Bacillen- und Fädchenformen deutlich in Wasserniederschlägen kenntlich zu

machen und darin beruht ihr hoher Werth bei der Untersuchung frischer Trinkwasserniederschläge in hygieinischer Beziehung. Nach dieser Methode habe ich geradezu überraschende Resultate bei Wasseruntersuchungen nicht allein hier, sondern auch aus Idstein im Taunus und Hochheim im Regierungsbezirke Wiesbaden erhalten, zu Zeiten, als in diesen Städten Typhusepidemien herrschten. Die verdächtigen Wässer aus Idstein erhielt ich von meinem Freunde und Collegen Justi, das aus Hochheim war der College Santlus so freundlich mir zu überschicken. Beiden Herren spreche ich an dieser Stelle für ihre gütige Unterstützung meinen besten Dank aus.

Aehnlich wie sich Bacterium termo bei dieser Färbemethode verhält, verhalten sich auch die Mikrokokken (prodigiosus, luteus, diphtheriticus); einige färben sich blass blauviolett, einige blass röthlich-violett, ein grosser Theil aber gar nicht. In Colonien findet man öfters die Intercellularsubstanz matt violettroth gefärbt, in welcher die Kokken als helle, undeutlich blasse contourirte Körperchen eingebettet liegen. Es ist demnach bei diesen Organismen die angegebene Färbemethode gar nicht brauchbar und ohne jede Bedeutung.

Wenn man feine Schnitte durch erhärtete, geschwollene Peyer'sche Drüsen in frischem Zustande oder auch nach kurzer Erhärtung in Alkohol nach der beschriebenen Methode behandelt, erhält man sehr schöne, zu Demonstrationen geeignete Präparate. Es erscheinen auch hier die Eberth'schen und Klebs'schen Stäbchen satt blau, die mikrokokkischen Entwickelungsformen hell violettroth gefärbt. Besonders schön zeigen die constanten Färbungen Mikrokokkencolonien, welche durch die Präparationsmethode (wiederholtes Trocknen) aus dem Gewebe der Drüsen und Chylus- (Lymph-) Gefässe sich isolirten, indem hier neben der hell rothvioletten Färbung der Colonien die an ihnen zur Entwickelung gekommenen Stäbchen, selbst dann schon, wenn sie kaum die Form der letzteren angenommen haben, in satt blauer Färbung scharf hervortreten. Ich habe in diesem Winter die Ehre gehabt, derartige Präparate in einer Sitzung des ärztlichen Vereins zu Frankfurt a. M. zu demonstriren, und zwar im Zusammenhang mit einem zur Infection benutzten Trinkwasser, in dessen Niederschlag die Typhusstäbchen, ebenfalls nach der angegebenen Methode gefärbt, in zahlreichen Mengen sich fanden, wodurch directe Vergleiche angestellt werden konnten.

Mittelst der Baumgarten'schen Methode habe ich sämmtliche in Alkohol erhärtete Organe meiner Versuchsthiere untersucht und in denselben die mit der Aufhellungsmethode erhaltenen Resultate aufs Neue in ausgezeichneter Weise bestätigen können. Selbst in

dem älteren Untersuchungsmaterial, den Milzen, Nieren, Lebern und Lungen von Versuchsthieren, welche durch Culturen aus frischem Blute von Kranken inficirt worden, gelang die Färbung vorzüglich. Ich möchte indessen hervorheben, dass die Kalilösung, mit welcher die getrockneten Schnitte behandelt werden, zum Gelingen der Färbung bedeutend stärker sein muss, als bei frischen oder kürzere Zeit in Alkohol erhärteten Organen. Es sind daher auf 10 C.-Ctm. Wasser 10—15 Tropfen concentrirte Kalilösung zuzusetzen. Auch muss die Anilin-Violettlösung sehr concentrirt sein.

Die Resultate dieser Arbeit können in folgende Sätze formulirt werden:

1. *Die chemische Untersuchung der Trink- und Gebrauchswässer reicht zur hygieinischen Beurtheilung derselben allein nicht aus; es ist ein mindestens ebenso hohes Gewicht auf die mikroskopische Untersuchung der ev. Niederschläge von wenigstens 0,75—1 Liter Wasser und auf die Culturen aus solchen zu legen.*

2. *Die mikroskopische Untersuchung der Wasserniederschläge hat den Zweck, die Gegenwart von niederen Organismen nachzuweisen oder auszuschliessen.*

3. *Ist das Wasser mit Typhusorganismen inficirt, so findet man dieselben in rundlich-elliptischen Mikrokokkenformen und die sehr charakteristischen, verhältnissmässig kurzen dicken Eberth'schen Bacillen. Letztere sind zur Beurtheilung allein maassgebend. Daher ist die Anfertigung von Präparaten aus den Niederschlägen nach der Baumgarten'schen Methode unbedingt nöthig, weil diese sofort die etwa vorhandenen Stäbchen deutlich zeigt.*

4 *Die Untersuchungen müssen bei starker Vergrösserung mit guten Immersionslinsen vorgenommen werden.*

5. *Wenn es nicht möglich ist, die Eberth'schen Stäbchen in den Niederschlägen nachzuweisen, so sind mit denselben Culturen anzulegen und die entstandenen Pilzvegetationen genau zu untersuchen, Reinculturen nach der angegebenen Methode anzustellen und Thierversuche zu machen.*

6. *Auch die Klebs'schen sporentragenden Fäden finden sich in inficirtem Trinkwasser, dann aber stets neben Eberth'schen Bacillen, jedoch seltener und nur in der wärmeren Jahreszeit (April bis September), während die Mikrokokken und Eberth'schen Stäbchen zu allen Zeiten beobachtet werden.*

Erklärung der Mikrophotogramme im Text.

VII.

Aus dem pathologischen Institut in Zürich.

Experimentelle Untersuchungen über Inhalations-tuberculose.

Von

Dr. C. Veraguth,
Arzt des Curhauses St. Moritz.

(Hierzu Tafel VI.)

Nachdem die Entdeckung der Koch'schen Bacillen für die Beantwortung der Tuberculosenfrage neue Perspectiven eröffnet und Koch selbst die Beziehungen dieser Spaltpilze zu den durch Impfung erzeugten miliaren Knötchen festgestellt hat, musste die Aufgabe nahe liegen, auch diejenigen Erkrankungen, welche nach Inhalation tuberculöser Massen in den Lungen von Versuchsthieren entstehen, auf ihr Verhältniss zu dem bewussten Bacillus zu prüfen. Es war vorauszusehen, dass die dadurch hervorgerufenen Veränderungen nicht mit der Mächtigkeit sich zeigen würden, wie nach der verhältnissmässig massenhaften und gewaltsamen Inoculation des Virus in den Säftestrom. Berücksichtigt man aber, dass beim Menschen die Invasion des Pilzes auf dem Respirationswege aus nahe liegenden Gründen die grösste Wahrscheinlichkeit für sich hat, so ist den Resultaten der Inhalationstuberculose gegenüber der durch Impfung hervorgebrachten eine weit grössere praktische Bedeutung beizumessen. Denn der oft gehörte Einwurf, das Thierexperiment gestatte überhaupt keine directen Rückschlüsse auf die Pathogenese des Menschen, verliert doch einen guten Theil seiner Berechtigung, sobald sich dasselbe möglichst den Vorgängen anpasst, welche wir bei der Entstehung der menschlichen Krankheiten anzunehmen berechtigt sind.

Um sich aber bei derlei Versuchen vor Fehlerquellen zu hüten, musste das krankmachende Agens möglichst isolirt eingeführt werden, d. h. ohne Beimischung von Substanzen, welche von sich aus eine mechanische oder chemische Reizung des Lungengewebes ver-

ursachen können. Aus dem gleichen Grunde war auch jeder traumatische Eingriff zu vermeiden. Die von Tappeiner, Bertheau u. A. geübte Methode, stark verdünnte und filtrirte wässerige Lösungen tuberculösen Sputums in der Exspirationsluft der Versuchsthiere zu zerstäuben, schien hierzu das geeignetste Mittel zu sein. Daneben forderte aber der von Schottelius gemachte Einwurf, es lassen sich durch Einathmung beliebiger zerstäubter organischer Substanzen genau die gleichen Knötchen in den Lungen erzeugen, zu Controlversuchen in dieser Richtung auf.

Dies waren die leitenden Gedanken, welche ich bereits vor zwei Jahren einer experimentellen Arbeit zu Grunde legte, die in dem Augenblicke druckfertig wurde, als Koch mit seiner epochemachenden Entdeckung vor die Oeffentlichkeit trat. Die betreffenden Versuche figuriren nun hier als erste Reihe. Mit denselben bezweckte ich hauptsächlich, die Inhalationstuberculose auf ihre Progressivität zu prüfen, dadurch dass die Thiere erst Monate nach der Inhalation getödtet wurden. Glücklicherweise hatte ich das ganze Material noch aufbewahrt, um es nach der neuen Tinctionsmethode zu untersuchen und mich dabei zu überzeugen, dass in denselben Präparaten, in welchen bei den früheren Färbemitteln umsonst nach Mikroorganismen gefahndet wurde, dieselben nun in geradezu erschreckender Anzahl sichtbar wurden. In einer zweiten, in letzter Zeit ausgeführten Versuchsreihe legte ich das Hauptgewicht auf die Beobachtung der ersten Anfänge und der schrittweisen Entwicklung dieser Krankheit. Es bedurfte hierzu einer grossen Zahl von Versuchsthieren, welche mit Intervallen von wenigen Tagen nach einander zur Section kommen mussten.

Bei diesem Anlasse wollte ich auch den Versuch machen, bei vier Kaninchen primäre Larynxtuberculose zu erzeugen, dadurch dass drei Tage vor der Inhalation die Stimmbänder verletzt und zur Eiterung veranlasst wurden. Zwei der Operirten starben kurz nach der Laryngotomie, die anderen beiden ergaben für den Kehlkopf ein negatives Resultat, weshalb sie nicht besonders aufgeführt sind, sondern unter den übrigen Thieren der zweiten Reihe compariren.

I. Versuchsreihe

mit 3 jungen Ziegen (I, II, III) und 3 Kaninchen (I, II, III).

Die zur Inhalation gebrauchte Flüssigkeit stellte ich in folgender Weise her:

10 Grm. eitriges Sputum eines Lungenkranken, der 2 Monate später an allgemeiner Tuberculose zu Grunde ging, wurden mit 500

Grm. destillirten Wassers zerrieben und geschüttelt, hierauf successive durch zwei dichte Flanelllappen filtrirt und das Filtrat, eine dünne, durchsichtige, leicht opalisirende Flüssigkeit, durch zwei Sigle'sche Dampfapparate zerstäubt. Im Sputum gewahrte man zahlreiche Eiterkörperchen, elastische Fasern nebst körnigem Detritus; im Filtrate war der letztere, sowie geringe Mengen von Zellen wiederzufinden. (Eine Suche auf Mikroorganismen im Sputum war erfolglos, da der Beginn dieser Experimente in die Zeit vor der Koch'schen Entdeckung fällt.)

Zur Inhalation wurden die Thiere gemeinschaftlich, zwanglos in einen Holzkasten gesetzt, ca. 1 Cubikmeter haltend, mit Deckel verschlossen, an einer Seitenwand mit zwei Oeffnungen für die Mündungen der Zerstäubungsröhrchen versehen; eine dritte Lucke auf der entgegengesetzten Seite diente als Zugloch. Das Filtrat wurde täglich unmittelbar vor dem Gebrauch aus dem frischen Morgensputum bereitet und in circa einer Stunde von den beiden Maschinchen zerstäubt. Die Procedur wurde täglich eine Stunde vorgenommen, die 3 Kaninchen 20 mal, 2 Ziegen 14 mal, die dritte 8 mal derselben ausgesetzt. Die übrige Zeit brachten die Thiere in ihren Ställen oder im Freien zu.

II. Versuchsreihe.

18 Kaninchen (a—u, darunter die zwei vorerwähnten im Larynx operirten) inhaliren in einem neuen Holzkasten am 19. Januar während 9 Stunden beinahe ununterbrochen die wässerige Lösung eines tuberculösen Sputums, im gleichen Verhältniss zubereitet und ebenso filtrirt wie das erste Mal. Nachher werden die Thiere in den geheizten noch nie bewohnten Ställen des pathologischen Instituts untergebracht. Das Sputum stammt von einer Frau, die an chronischer Tuberculose leidet. Dasselbe zeigt viele lymphoide Zellen und Epithelien verschiedener Provenienz, eingetrocknet und nach Ehrlich'scher Methode behandelt, eine grosse Zahl Koch'scher Bacillen. Im Filtrate sind dieselben ebenfalls in jedem Tropfen vorhanden und auch in dem Dampfe, welcher am Zugloch den Kasten verlässt, an daselbst aufgehängten, mit Gummiglycerin bestrichenen Deckgläschen nach halbstündigem Exponiren deutlich nachzuweisen.

III. Controlversuche.

a) Das Sputum eines Emphysematikers mit Bronchialkatarrh wird im gleichen Verhältniss in Wasser gelöst und durch zwei Flanellfilter gelassen, wie bei den vorigen Versuchen. 3 Kaninchen

athmen die zerstäubte Lösung während einer Woche in eigenem Holzkasten, täglich eine Stunde.

b) Die Leber eines kranken Hasen war von zahlreichen Nematoden durchsetzt, der grösste. Theil der Lungen in eine trockene, käsige, harte Masse verwandelt; im erhaltenen Lungengewebe fanden sich zerstreut liegende kleinere Nematodencolonien. Stücke dieser verminös verkästen Lunge wurden im obigen Gewichtsverhältniss mit Wasser zerrieben, doppelt filtrirt und 2 Kaninchen 7 Tage lang je eine Stunde mit dem Filtrate eingestäubt.

Methode der Härtung und Färbung.

Nachdem die Thiere durch Nackenschlag getödtet worden und durch die geöffneten Gefässe ihr Blut verloren, wird der Thorax geöffnet, die Lungen an der Trachea herausgenommen, durch die Pipette mit absolutem Alkohol gefüllt und in Weingeist aufgehängt. Von den meisten Thieren wurden überdies verdächtige und unverdächtige Stücke der Leber, Nieren und des Mesenteriums, sowie der Hilus- und Mesenterialdrüsen eingelegt. Die Organe der ersten Versuchsreihe wurden in Alkohol völlig gehärtet und zum Theil trocken verarbeitet, meist aber gewässert und auf dem Katsch'schen Gefriermikrotom geschnitten. Bei den 18 Kaninchen der zweiten Versuchsreihe war das letztere ausschliesslich der Fall. Wenn die Präparate einige Tage in Alkohol gelegen, werden die Bilder reiner und die Tinction der Bacillen eine intensivere, als bei ganz frischen Schnitten.

Die Färbung erfolgte ausschliesslich nach der bekannten Ehrlich'schen Methode, auf welche ich mich lange Zeit an Tuberkeln der verschiedensten Organe vorher eingeübt hatte, um die nöthige Sicherheit zu erlangen. Sie möge hier kurz wiedergegeben werden: Einlegen der Schnitte während 24 Stunden in eine gesättigte filtrirte Lösung von Diamantfuchsin in Anilinwasser, Entfärben in wässeriger Salpetersäure (1:3), Auswaschen in destillirtem Wasser und Nachfärben in wässeriger Methylenblaulösung. Das Entfärben in der Säure hat bis zu dem Zeitpunkte zu geschehen, in dem das Roth im Schnitte ganz verschwunden; in destillirtes Wasser gebracht, darf derselbe wieder einen röthlichen Schimmer bekommen. Die Nachfärbung mit Methylenblau erheischt grosse Vorsicht, wird sie, namentlich in zellreichen Partien, zu intensiv, so ist das Erkennen der darin befindlichen rothen Bacillen schwieriger. Bei einer concentrirten Blaulösung genügen 20—30 Secunden. Werden die Schnitte in absolutem Alkohol gehärtet, in Nelkenöl aufgehellt und in Ca-

nadabalsam eingeschlossen unters Mikroskop gebracht, so präsentiren sich das Bindegewebe und die Zellmembranen schwach bläulich, die Kerne intensiv blau gefärbt; käsige Massen behalten einen blassrothen Schimmer, die Bacillen leuchten in intensiv rother Farbe und sind mit mittleren Vergrösserungen (300fach) schon einzeln als solche zu erkennen, in haufenweiser Gruppirung sogar schon mit schwachen Linsen. Nach einigen Wochen spielt in manchen Präparaten das Roth der Bacillen ins Violette, unterscheidet sich aber noch ebenso deutlich vom blauen Untergrunde. Für die gewöhnlichen Uebersichtsbilder genügt ein Nachet's System 3 (Hartnack 5), für feinere Unterscheidungen wurde die Zeiss'sche Oelimmersion $^1/_{12}$ und $^1/_{18}$ verwendet.

Versuchsergebnisse.

Keines der Thiere schien durch die Inhalation oder die Folgen derselben zu leiden. Sie blieben munter und in gutem Ernährungszustande, mit Ausnahme von 4 Kaninchen der zweiten Versuchsreihe, welche bald an einer intercurrenten Krankheit starben, die mit Tuberculose nichts zu thun hatte, da sie inficirte und nicht inficirte und auch anderweitige Kaninchen betraf. Fieber und Abmagerung waren die einzigen Symptome, seröse Ergüsse — ohne Mikroorganismen — die alleinigen Sectionsbefunde. In Folge dieser Störung in der zweiten Versuchsreihe wurden Wägungen und Temperaturmessungen, die ich täglich an 5 Auserwählten begonnen hatte, unmaassgebend und werthlos.

Da die Versuchsbedingungen annähernd dieselben waren, möge es der Einfachheit wegen gestattet sein, die Resultate der beiden Reihen zusammenzufassen und bei der ersten vom mittleren Inhalationstag an zu rechnen, um so mehr, da die Thiere dieser Reihe alle längere Zeit am Leben gehalten wurden und deshalb für die Feststellung der Incubationszeit und der ersten Anfänge nur die zweite Serie einbezogen ist.

Darnach erfolgte der Tod der sämmtlichen Thiere am 2., 3., 6., 7., 9., 11., 12., **14.**, **16.**, 17., 20., 21., **22.**, **26.**, **29.**, 34., **38.**, 40., **40.**, **42.**, **46.**, **52.**, **66.** und **150.** Tage nach der Inhalation.

Alle diejenigen, deren Todestag fett gedruckt ist, waren tuberculös erkrankt, die übrigen nicht. Ich muss hier einfügen, dass alte käsige Knötchen, welche sich als eingekapselte Entozoen erwiesen und zur Infection nicht einmal prädisponirten, nicht mitzählten, ebensowenig jene bekannten peribronchialen und perivasculären lymphadenoiden Zellenhaufen, die bei Kaninchenlungen zum Normalen zu rechnen sind.

Die Controlversuchsthiere wurden getödtet am 4., 10., 14., 18. und 21. Tage, von der Mitte der Inhalationsdauer abgerechnet. Ihre Lungen nebst übrigen Organe zeigten, auch mikroskopisch untersucht, keinerlei Erkrankung.

In welcher Weise nun die tuberculöse Infection ihren Anfang und Fortgang nahm, mag aus folgenden 7 den Versuchsprotokollen entnommenen Befunden ersichtlich werden.

1. *Kaninchen i,* 14 Tage nach der Inhalation getödtet, lässt weder bei der Obduction, noch auf Querschnitten vor der mikroskopischen Untersuchung irgend welche sichtbaren Veränderungen erkennen. Bei schwacher Vergrösserung gewahrt man in einem unter der Pleura der oberen Lungenkante geführten Flächenschnitte die Capillaren einer Alveolengruppe stärker gefüllt. Dies bestätigt sich bei stärkerer Linse, ausserdem werden in den betreffenden Alveolen und Infundiblen lockere Haufen gequollener kugeliger Epithelzellen sichtbar, zum Theil losgelöst, zum Theil der Alveolarwand anhaftend; dieselben beherbergen schön rothgefärbte, kürzere oder längere Stäbchen, oder deren Bruchtheile in verschiedener Vertheilung. Die meisten enthalten 1—3 Bacillen, einzelne der Wand anhaftende sind mit einem dichten Conglomerat dieser Gebilde förmlich ausgefüllt. Bei Immersion ist die Sporenbildung deutlich zu erkennen, das Lungengewebe selbst ist frei von Bacillen.

2. *Kaninchen k,* 16 Tage nach der Inhalation getödtet, ist in allen Organen gesund, nur auf der unteren Lungenfläche sind zwei dem blossen Auge kaum erkennbare Knötchen. Im Schnitte erweisen sich dieselben als durch 12—15 zusammengruppirte Alveolen gebildet, welche mit einem zelligen Exsudate durchsetzt, von Hunderten von Bacillen ausgefüllt sind. Das Exsudat steht etwas von der Wandung ab und ist in den central gelegenen Alveolen hauptsächlich aus lymphoiden Zellen gebildet, zwischen welchen die Bacillen zerstreut oder in kleinen Büscheln liegen; in den peripheren ist die Füllung lockerer und mehr grosszellig, die Bacillen haufenweise oder einzeln in den Zellen sitzend. Die Alveolarsepta sind unverändert, die Capillaren stärker gefüllt, in das begleitende Bindegewebe eines benachbarten Gefässes hat reichliche Zellinfiltration stattgefunden. Die Bacillen sind jedoch ausschliesslich in den Füllungen der Lungenbläschen zu finden.

3. *Kaninchen o* (demselben war 3 Tage vor der Inhalation ein Stück aus einem Stimmband herausgeschnitten und Kehlkopf und Haut aseptisch vereinigt worden) hat 22 Tage nach der Inhalation gelebt. Im Larynx Substanzverluste und eitrige Infiltration, aussen an demselben ein erbsengrosser trockener Käseherd. Mehrere kleinste, grau durchscheinende Knötchen sind auf der Oberfläche sowie im Innern der Lunge sichtbar; dieselben zeigen folgendes Bild: Ein bis zwei Infundibula sind mit dichten Exsudatmassen gefüllt, welche etwas von den Alveolenwandungen abstehen. Ein Theil des Exsudates ist bereits verfärbt und bildet eine käsige Masse, in welcher noch einzelne Zellkerne, körniger Detritus und Schwärme von Bacillen sich finden. Die Capillaren sind stark injicirt, in den Alveolen der Nachbarschaft liegen zerstreute bacillenhaltige Epithelzellen.

Weder im Larynx, noch in dem anstossenden Käseherd sind die Pilze nachzuweisen; das Peritoneum und die Leber sind normal.

4. *Kaninchen r*, 35 Tage nach der Infection getödtet. Allenthalben über die Lungen zerstreut sind ein Dutzend subpleurale bis zu 4 Mm. messende Knötchen, etwas prominirend, weiss durchscheinend mit gelbem Centrum. Im Innern des Organs sind sie seltener. Dieselben werden gebildet durch grösstentheils nekrotisirendes Exsudat, welches die zwischenliegenden Septa blutleer macht, aber noch erkennen lässt. Die Bacillen sind ungleich vertheilt, hier in Bündeln und Haufen, lang und mit deutlichen Sporen, dort spärlich und kümmerlich. Die umgebenden Alveolen sind im Zustande der Atelektase, ihre verdickten Septa lagern sich kreisförmig um den Käseherd.

5. *Kaninchen III* (erste Reihe), 42 Tage nach der Inhalation getödtet. In beiden Lungen sieht man an der Oberfläche ca. 25 flache runde, bis zu 5 Mm. messende Prominenzen, deren Peripherie grau durchscheint, deren Centrum stark opak ist. Dem tastenden Finger imponiren sie als harte Knoten. Dieselben Herde sind, wenn auch spärlicher, im Innern der Lunge zu finden. Leber, Nieren, Hilusdrüsen und seröse Häute sind gesund. Die Lungenknötchen zeigen folgende Verhältnisse: Das Centrum bildet eine structurlose käsige Masse mit grobkörnigem Detritus und relativ spärlichen Bacillen, die alveoläre Structur ist völlig verschwunden, nur am Rande ist noch hier und da eine Alveole erhalten, welche in kleinen oder grossen Zellen, oder homogenen kernlosen Schollen, oder vielkernigen Riesenzellen Bacillen beherbergen. Der ganze Herd ist von derben Bindegewebszügen kranzförmig eingeschlossen und theilweise durchzogen. In diesen Zügen sind noch offene Bronchiallumina zu sehen.

6. *Ziege II*, am 66. Tage nach der Inhalation getödtet. Das Thier ist munter und gut genährt. An der Oberfläche beider Lungen gewahrt man halberbsengrosse bis erbsengrosse knotenförmige Herde, gelb im Centrum mit grau durchscheinender peripherer Zone, die sich scharf gegen das normale Lungengewebe absetzt. Milz, Leber, Nieren und Serosa unverändert; die Hilusdrüsen sind vergrössert, einige zeigen oberflächlich und auf Durchschnitten deutlich gelbe knötchenförmige Herde.

Mikroskopischer Befund in den Lungen: In den Knötchen hat das Bindegewebe die Oberhand gewonnen, nur im Centrum ist noch ein kleiner bacillenfreier käsiger Herd; einzelne Partien desselben sind verkalkt. In den Lücken des umliegenden Bindegewebes finden sich rundliche und strahlig auslaufende Riesenzellen, welche meist der Sitz einiger Bacillen sind.

In der Umgebung der grossen Herde gewahrt man zerstreute und conglomerirte interstitelle Knötchen, aus dichten Haufen kleiner Zellen gebildet; dazwischen liegen einzelne grössere Zellen und Riesenzellen mit einer oder mehreren Bacillen. Die anstossenden Alveolen sind frei.

Einige Hilusdrüsen sind von Tuberkeln ganz durchsetzt, dieselben liegen hauptsächlich in den Lymphkolben; manche sind im Centrum käsig zerfallen, auch schon verkalkt, alle zeigen zahlreiche Riesenzellen mit wandständigen Kernen und Bacillen in der Mitte. Auch die käsig zerfallenen Centren weisen einzelne Stäbchen auf. In manchen Partien hat die tuberculöse Erkrankung so überhand genommen, dass das normale Drüsengewebe auf einzelne anastomosirende Züge reducirt ist.

7. *Ziege III*, am 150. Tage nach der Inhalation getödtet. Das Thier hat sich anscheinend immer wohl befunden, den Sommer meist im Freien zugebracht und ist gut genährt.

In den Lungen, von denen die eine eine Gefässinjection mit Berliner Blau erhielt, sitzen neben meist verkalkten schmutzig-grauen Knoten einige Cavernen bis zu Haselnussgrösse, ausgekleidet mit einem reichlich vascularisirten Granulationsgewebe in verschiedenen Entwicklungsstadien. In manchen Schnitten gewahrt man hinter der Granulationslinie vereinzelte Knötchen mit centraler Verkäsung und Verkalkung, ferner perivasculäre Knoten derben Bindegewebes. Grosse Zellen sind allenthalben selten, in einzelnen derselben finden sich 1—2 Stäbchen.

Die Hilusdrüsen sind zum grossen Theil in kalkige oder bröckelige nekrotische Herde umgewandelt. In der Umgebung der Kalkherde keine frischen Knoten, dagegen unterbrechen starke fibröse Züge das lymphadenoide Gewebe.

Leber, Milz, Nieren, Hoden und Thymusdrüse sind normal; im Omentum sitzt eine bohnengrosse Lymphdrüse mit verkäster Längsfurche, in der Peripherie theils frischere, theils verkäste und verkalkte Tuberkel. Die Serosa der Nachbarschaft ist mit runden kleinzelligen, zum Theil central verkästen Resorptionsknötchen übersäet. (Das letztgenannte Material konnte leider auf Bacillen nicht untersucht werden, da vor der Koch'schen Publication schon alles verarbeitet worden war.

An der Hand der geschilderten Befunde und mit Zuhülfenahme der übrigen gewonnenen Präparate fällt es nicht schwer, sich eine Vorstellung zu machen von der schrittweisen Entwicklung der vorliegenden Erkrankung. Die ersten Anzeichen derselben manifestiren sich dadurch, dass dieselben Bacillen, welche im zerstäubten Sputum sich fanden, in den Epithelien einzelner Alveolen zu wuchern beginnen, dieselben zum Aufquellen und zur Desquamation veranlassen. Diese Reizung des Epithels ruft eine Hyperämie der Capillaren und reichliche Exsudation lymphoider Zellen in die inficirten Alveolen hervor. Die Zellmembranen der ursprünglichen Bacillenwirthe zerfallen und diese verbreiten sich nun massenhaft durch und um das ganze gesetzte Exsudat, das — jedenfalls unter dem Einfluss dieser Organismen — einem schnellen nekrotischen Zerfalle entgegengeht. Aber mit diesem Hand in Hand entwickelt sich rings um den Erkrankungsherd eine reactive bindegewebige Wucherung, welche denselben gegen die gesunde Nachbarschaft abzukapseln sucht. Unterdessen ist im Centrum die Nekrose auch auf das Gewebe übergegangen, die Bacillen nehmen an Menge allmählich ab und erhalten sich zuletzt nur an den peripheren Partien, wo sie sich in grösseren und kleineren Zellen, den Füllungen erhaltener Alveolen, noch zu einer Zeit vorfinden, wo der centrale Herd keine Stäbchen mehr aufweist. Einzelne Pilze oder Sporen sind indessen trotz des energischen binde-

gewebigen Cordons in die Lymphbahnen übergegangen und erzeugen im interstitiellen Lungengewebe, sowie in den zugehörigen Lymphdrüsen typische miliare Knötchen mit bacillenhaltigen Riesenzellen.

Die primären Herde sind unterdessen verkalkt und von Bindegewebe umschlossen, ein Schicksal, das auch den secundären bevorsteht, oder sie entleeren sich, eine Caverne bildend, nach aussen und eine kräftige Granulationswucherung sucht den Defect zu schliessen. Auch die letzten Träger der Bacillen, die excentrisch gelegenen Riesenzellen, gehen in Verkalkung über und damit sind die Mikroorganismen vom Schauplatz verschwunden und der Process der Heilung entgegengeführt.

Wir haben also eine relativ gutartige Erkrankung vor uns, die mit miliarer tuberculöser Alveolitis beginnt, in beschränktem Maasse in Gestalt typischer Tuberkel auf die Nachbarschaft übergreift und mit Verkäsung, Vernarbung und Verkalkung endet.

Es wird wohl kaum in Zweifel gezogen werden können, dass es sich um eine tuberculöse Affection handelt, die in Folge der Einathmung des Sputums, speciell der darin enthaltenen Bacillen auftrat. Denn diese haben das Krankheitsbild eröffnet, zur Zeit, wo von entzündlichen Erscheinungen noch nicht die Rede war; sie haben dasselbe in seiner höchsten Entwicklung dominirt und sind mit dem Fortschreiten der Heilung immer mehr in den Hintergrund getreten.

Für diese Annahme sprechen auch die Resultate der im Schottelius'schen Sinne ausgeführten Controlversuche. Denn sie zeigen, dass zerstäubte Lösungen nicht tuberculösen Materials, selbst wenn solches in seiner sonstigen Zusammensetzung demselben nahe steht, gar keine Knötchen erzeugen, geschweige denn tuberculöse, vorausgesetzt, dass die Lösung durch Filtration von allen Fremdkörpern befreit ist, welche das Lungengewebe mechanisch oder chemisch reizen. Ist dies nicht geschehen, so erfolgt natürlich unmittelbar eine miliare Fremdkörperpneumonie. Auch der Tuberkelbacillus ist ja schliesslich ein kleinster Fremdkörper und wirkt als solcher im weiteren Sinne des Wortes, aber mit dem grossen Unterschiede, dass vermöge seiner Kleinheit die verschiedenen Schutzvorrichtungen an den Respirationswegen so wenig wie die Filter ihn zurückzuhalten vermögen, und dass er durch seine parasitäre vitale Eigenschaft sich im Körper unter günstigen Umständen in einer Weise multiplicirt, dass er erst nach einer gewissen Zeit zum Krankheitserreger wird.

Diese Incubationszeit stimmt mit der von Bertheau u. A. an ähnlichen Versuchen gefundenen ziemlich überein. Es vergehen 14

Tage, bevor die ersten mikroskopisch sichtbaren Veränderungen eruirt werden können. Es gelang mir nicht, in den Lungen der 7 vorher getödteten Thiere irgend welche von der Norm abweichende Verhältnisse zu entdecken, leider auch nicht, die eingeathmeten Bacillen in ihrem prodromalen Aufenthaltsorte nachzuweisen. Ueber 100 Schnitte wurden daraufhin untersucht, die nicht so ganz ins Blaue geführt worden waren, denn ich kannte von früher die Prädilectionsstellen der Knötchen: die subpleuralen Partien der oberen neben der Wirbelsäule liegenden Lungenkanten, die dem Zwerchfell zugekehrten Flächen und die spitzen Zipfel einzelner Lappen. Auf diese Stellen concentrirte ich zumeist meine Aufmerksamkeit, aber umsonst. Es scheint mir jedoch am wahrscheinlichsten, dass die Pilze alsbald von den Zellen aufgenommen werden, in welchen sie sich später nachweisen lassen: von den Epithelien der Alveolen, denen ja bekanntermaassen die Rolle zufällt, alle eingedrungenen staubförmigen Fremdkörper zu Handen zu nehmen. (Der Ansicht, die sogenannten Staubzellen recrutiren sich aus Lymphkörperchen, kann ich nicht beipflichten.) Nachdem sie sich daselbst eingebürgert, wird alsbald das Vermehrungsgeschäft beginnen, welches nach 14 Tagen so weit gediehen ist, dass ihnen die Zelle zu eng wird und sie in die active Rolle der Krankheitserreger treten. Auch bei der Ausbreitung des Krankheitsherdes in die peripher gelegenen Alveolen werden die Bacillen, welche die Pionniere bilden, sofort von diesen Zellen aufgenommen.

Welche Schlüsse gestatten uns nun die Ergebnisse vorliegender Untersuchungen auf die Pathologie der menschlichen Tuberculose zu ziehen? Vor Allem sind sie der directe Beweis, dass eine tuberculöse Infection auf dem Respirationswege möglich ist, und zwar durch die Vermittelung des von Koch in den Sputis und den Geweben gefundenen Bacillus. Denn dieser eröffnet in den Alveolarepithelien den Krankheitsprocess, seine massenhafte Vermehrung bestimmt den destruirenden und seine Verschleppung den progressiven Charakter desselben und mit der fortschreitenden Heilung verschwindet er immer mehr vom Schauplatze.

Aber auch zur Entscheidung der so wichtigen Dualitätsfrage über Phthise und Tuberculose liefern die gewonnenen Präparate einen, wie ich glaube, einwurfsfreien Beitrag. Sie zeigen unzweideutig, dass eine primäre Tuberculose im Bronchialrohr entstehen kann in Form kleinster Pneumonien, dass dieselbe nicht ausschliesslich im Gewebe der Lunge verlaufen muss, sondern dass die interstitiellen typischen Tuberkelknötchen erst die Folge einer bereits abgelaufenen specifischen Erkrankung im Alveolarlumen sein können.

Mit dem Nachweise dieser Möglichkeit soll selbstredend nicht gesagt sein, dass alle und jede zur Verkäsung und Destruction führenden Processe im Bronchialrohr a priori tuberculöser Natur sein müssen.

Auch über die Histogenese der Riesenzellen geben die gewonnenen Bilder Aufschluss. Wie bemerkt, finden sich dieselben fast ausschliesslich in excentrischen in der Nähe des gesunden Gewebes liegenden Lungenbläschen, deren Wandungen der Zerstörung widerstanden haben. Während im Centrum das Exsudat in körnigen Zerfall übergeht, erhalten sich hier die einzelnen Zellen unverändert, oder sie coaguliren zu kernlosen homogenen Schollen, die bald verkalken, oder endlich sie bilden sich zu den bekannten typischen Riesenzellen um. Zwischen diesen Formen gibt es die mannigfachsten Abstufungen. Ich bin nun versucht zu glauben, dass es sich in diesen Fällen um eine modificirte Ernährung, eine bedingte regressive Metamorphose der Exsudatzellen handelt, die dieselben zwar nicht absterben macht, aber doch sie ihrer Individualität verlustig gehen lässt und die Kerne deshalb zu einer Association in gemeinsamem Plasma veranlasst. In ihnen finden auch die Bacillen noch die günstigeren Bedingungen zu einem Schmarotzerdasein, als in dem ganz nekrotisch gewordenen Gewebe, deshalb finden wir sie auch vornehmlich und am längsten in den Riesenzellen.

Fragen wir uns schliesslich, ob die künstlich erzeugte Krankheit mit dem klinischen Verlauf der menschlichen Tuberculose übereinstimmt, so zeigen sich allerdings bedeutende Abweichungen. Keines der Versuchsthiere ist an Tuberculose gestorben, alle blieben in gutem Ernährungszustande und anscheinendem Wohlbefinden. Der progressive Charakter der Krankheit zeigte sich in sehr bescheidenem Maasse; erst am 66. Tage waren die Hilusdrüsen und erst am 150. ein beschränkter Rayon der Unterleibsorgane tuberculös afficirt. Auch in den primär ergriffenen Lungen hat der progressive Charakter der Krankheit Maass gehalten, die Zahl der Erkrankungsherde stand in keinem Verhältniss zu der Massenhaftigkeit tuberculöser Knötchen, wie wir sie am Sectionstische zu sehen gewohnt sind. Die ganze Kankheit trägt eben den Stempel einer relativ gutartigen, localisirten oder wenigstens äusserst langsam sich verbreitenden und von vorneherein die Tendenz zur Heilung zeigenden Tuberculose, die dem Organismus, wenn ich so sagen darf, aufgezwungen wurde und gegen die er sich zu wehren weiss. Also das landläufige Bild der Tuberculose ist es keineswegs, aber unsere diagnostischen Hülfsmittel sind zu unvollkommen oder zu jung, um heute schon die Möglichkeit auszuschliessen, dass nicht auch beim Menschen unvermerkt oder unter

dem Bilde chronischer Katarrhe u. s. w. solche gutartige localisirte Tuberculosen verlaufen und ausheilen können.

Warum die tuberculöse Infection das eine Individuum verschont, das andere tödtet, bei dem dritten gutartig verläuft, das eben ist die grosse Frage, die sich nicht wegdoctriniren lässt, weder durch „mit dem Sperma in den Fötus übergegangene und während 20 und mehr Jahren eingesargte Bacillen", noch durch „das Zusammenleben mit tuberculösen Familienmitgliedern." Vorläufig suchen wir diese grosse Lücke in der Erkenntniss mit dem vagen Begriff der „Disposition" zu decken. Dafür ein anatomisches Substrat zu finden, wird die schwierige Aufgabe der Zukunft sein. Schottelius glaubt dasselbe in der Verschiedenartigkeit der Configuration der Bronchialendigungen zu finden; meine Untersuchungen geben der Vermuthung Raum, dass für die Nocuität des Virus in erster Linie die Beschaffenheit, resp. das Verhalten der Epithelzellen verantwortlich zu machen ist, in zweiter Linie die Construction des Lymphgefässsystems.

Zürich, am 2. April 1883.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel VI.)

Fig. 1. Kaninchen i, 14 Tage nach der Infection. Gequollene Alveolarepithelien, Bacillen enthaltend. System F, Zeiss.

Fig. 2. Kaninchen k, 16 Tage nach der Infection. Frisches entzündliches Exsudat in den Alveolen, von zahllosen Bacillen durchsetzt. System 3, Nachet.

Fig. 3. Kaninchen o, 32 Tage nach der Infection. Randpartie eines grossen tuberculösen Knötchens. Beginnende Wucherung des Bindegewebes in den umgebenden atelektatischen Alveolen. Schwache Vergrösserung. System 1, Nachet. Die Bacillenhaufen im Exsudate als rothe Fleckchen erkennbar.

Fig. 4. Ziege III, 66 Tage nach der Infection. Riesenzelle mit Bacillen aus einem secundären interstitiellen Lungentuberkel. Zeiss, homogene Immersion $^1/_{12}$.

VIII.

Ueber das Verhalten des Harns nach Gebrauch von Copaivabalsam.

Von

H. Quincke
in Kiel.

Als ich gelegentlich den Harn von Kranken nach innerlichem Gebrauch von Copaivabalsam untersuchte, fanden sich an demselben mehrere bemerkenswerthe Reactionen, die, wie sich weiterhin herausstellte, verschieden waren, wenn jeder der Bestandtheile des Balsams, das ätherische Oel und das Harz, für sich eingenommen wurden.

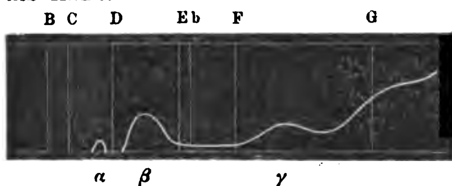
I. Setzt man dem Urin eines Menschen, welcher pro Tag ein bis einige Gramm Copaivaöl[1]) innerlich nimmt, etwas Salzsäure zu, so färbt sich derselbe bald rosa-, weiterhin purpurroth. Diese Färbung tritt sofort ein, wenn man den Urin erwärmt, oder, bei Schichtung über concentrirter Salzsäure, an der Grenzschicht. Mit abnehmender Concentration der Säure verzögern sich der Eintritt und die Zunahme der Färbung; auch tritt dieselbe unter scheinbar gleichen Bedingungen nicht immer gleich schnell ein. Auf 5 pCt. Säurezusatz pflegt sie bei Zimmertemperatur sofort, auf 1 pCt. nach etwa 15 Minuten aufzutreten. Die Färbung nimmt in den nächsten Stunden an Intensität zu; gleichzeitig wird der Farbenton etwas mehr violett und ballt sich aus der gewöhnlich schon bald aufgetretenen diffusen Trübung ein flockiger Niederschlag zusammen, der, anfangs farblos, allmählich eine schmutzig-violette Färbung annimmt. Weiterhin nimmt die Färbung des Urins an Intensität ab, so dass er nach 24 Stunden schon erheblich heller ist.

Im Spectrum erzeugt der im Urin auftretende Farbstoff, den ich der Kürze halber Copaivaroth nennen will, 3 deutliche Absorptionsstreifen:

α einen schmaleren, ziemlich verwaschenen Streifen im Orange links von der Natriumlinie D.

1) Gewöhnlich wurde Copaivaöl von Gehe u. Co. in Dresden verwandt.

β einen breiteren und viel dunkleren Streifen im Grün, dessen Centrum etwas nach rechts von der Calciumlinie β gelegen ist. Derselbe deckt bei gewisser Concentration ziemlich genau den Raum zwischen D und E; seine Grenze ist rechts ein wenig verwaschener als links.



γ ein breiter verwaschener Streifen im Blau, dessen Centrum etwas nach links von der Strontiumlinie δ gelegen ist.

Von diesen Absorptionsstreifen ist der im Grün gelegene Streifen β der deutlichste und auch bei grosser Verdünnung noch sichtbar (er fällt fast genau mit dem Absorptionsstreifen des Fuchsins zusammen, ist aber schärfer und dunkler als dieser; auch bleibt der Raum rechts davon heller als beim Fuchsin). Streif γ verschwindet mit steigender Concentration in der vom Violett her vorschreitenden Verdunkelung des Spectrums, die sich bald mit dem Streifen β vereinigt, während nun erst der schattenhafte Streifen α sichtbar wird.

Neben dem „Copaivaroth" treten (wohl durch Weiterzersetzung) bei grösserer Concentration oder längerer Wirkungsdauer der Säure noch andere gelbe und gelbrothe Farbstoffe (ohne Absorptionsbänder) auf; so fehlen in dem noch gelbrothen Harn nach 24stündiger Einwirkung einer 1proc. Salzsäure gewöhnlich schon die Streifen des Copaivaroth.

Etwas erschwert wird die spectroskopische Untersuchung des Harns durch die allmählich zunehmende Trübung, welche auf Säurezusatz sich gewöhnlich einstellt; man kann dieselbe durch Alkoholzusatz beseitigen, wobei die Flüssigkeit einen Stich ins Violette bekommt; durch das Filter wird der anfangs sehr feine Niederschlag erst zurückgehalten, wenn er sich nach einiger Zeit zusammengeballt hat, doch entsteht in dem klaren Filtrat bald eine neue Trübung. Der ausfallende Körper, welcher von Bernatzik[1]) als violettrothes Harz beschrieben wurde, ist an sich farblos, nimmt aber mit der Zeit (durch Adsorption aus der Flüssigkeit?) eine schmutzig-violette Farbe an. Beim Trocknen auf dem Filter färbt er sich braun; er löst sich leicht mit brauner Farbe in Alkohol, etwas weniger gut in Aether, fast gar nicht in Schwefelkohlenstoff. Die Menge dieses Harzes steht, der Schätzung nach, übrigens in verschiedenem Verhältniss zur Menge des gebildeten Copaivaroths.

1) Prager Vierteljahrsschrift 1868. Bd. 4.

Der Salzsäure sehr ähnlich wirkt Salpetersäure auf den Urin. Durch concentrirte Schwefelsäure, auch in geringer Menge, entsteht der rothe Körper sehr schnell, doch scheinen durch sie noch andere Farbstoffe gebildet und das Copaivaroth bald weiter zersetzt zu werden. Metaphosphorsäure in fester Form dem Urin zugesetzt lässt die Rothfärbung nur sehr langsam und in geringer Intensität auftreten. Essigsäure bewirkt gewöhnlich keine Rothfärbung; nur durch concentrirte Essigsäure entsteht nach 24 Stunden die Andeutung einer solchen; auch die Trübung ist durch Essigsäure geringer, als durch Mineralsäuren.

Wird der durch Salzsäure roth gefärbte Urin durch Kali oder Ammoniak alkalisch gemacht, so verschwindet die Trübung, um auf Säurezusatz wiederzukehren.

Im Destillat des frischen, sowie des mit Weinsäure oder mit Kali versetzten Urins kann man durch Salzsäure Spuren des Copaivaroth erzeugen; etwas stärker reagirt das Destillat, wenn der Urin mit Schwefelsäure angesäuert war; schon ohne Säurezusatz war es schwach rosa, als der Urin mit Schwefelsäure und etwas Alkohol destillirt wurde.

Durch Eindampfen scheint die Muttersubstanz des Copaivaroth nicht verändert zu werden; sie geht auch in grosser Menge in das Alkoholextract des Urins über. In diesem wird durch concentrirte Säure eine violette Färbung erzielt, welche die Absorptionsstreifen des Copaivaroth zeigt; durch verdünnte Säure wird in dem Alkoholextract der rothe Körper nur bei gleichzeitiger Verdünnung mit Wasser erzeugt.

In Chloroform, Schwefelkohlenstoff oder Aether geht das Copaivaroth beim Schütteln mit der wässerigen Lösung nicht über, wohl aber fast vollständig in Amylalkohol, bei Alkoholzusatz auch in Chloroform; doch scheint sich das Copaivaroth in beiden Lösungsmitteln schnell zu verändern, da unter Braunwerden der Flüssigkeit die Absorptionsstreifen verschwinden.

Durch Chlorbarium und Ammoniak wird aber Copaivaroth (resp. seine Muttersubstanz) aus dem Urin nicht gefällt, ebensowenig durch neutrales oder basisches Bleiacetat.

Kupferoxyd hält der Urin besser als normaler in alkalischer Flüssigkeit gelöst; beim Kochen tritt Entfärbung und bald auch orangerother Niederschlag ein; dasselbe geschieht langsam bei gewöhnlicher Temperatur. An dem vorher mit Salzsäure behandelten Urin tritt die Reduction ebenso, aber die Ausscheidung des Kupferoxyduls nicht so gut ein.

Bei der Wismuthprobe zeigt der Urin (nach wie ohne Salzsäurewirkung) keine Reduction.

Durch Ausfällen mit Bleiessig wird die reducirende Substanz dem Urin nicht entzogen.

Die Polarisationsebene dreht der Urin nach links um 0,2—0,3 Theilstrich am Soleil-Ventzke'schen Apparat; deutlicher und im Verhältniss stärker nach vorgängiger Einengung und Ausfällung mit Bleiessig. Voraufgegangene Behandlung des Urins mit Salzsäure beeinflusst das Drehungsvermögen nicht.

Die gepaarten Schwefelsäuren des Harns sind nach Gebrauch von Copaivaöl nicht vermehrt. —

Ueber die Natur der aus dem Copaivaöl entstandenen, in den Urin übergehenden Substanz wird man nach den angeführten Reactionen einige Schlüsse ziehen können:

Wahrscheinlich ist dieselbe eine Säure, welche farblose, nur durch Mineralsäuren zersetzbare, leicht lösliche Salze bildet; vermuthlich ist es diese Substanz auch, welche Kupferoxyd reducirt und die Polarisationsebene nach links dreht. Die freie Säure ist roth gefärbt, gibt charakteristische Absorptionsstreifen, ist in Wasser, Alkohol, Chloroform, Amylalkohol (nicht in Aether und Schwefelkohlenstoff) löslich; sie ist in ihren Lösungen sehr leicht zersetzlich, ist bei 100 ° C. sehr wenig flüchtig.

Ausser dem rothen Körper tritt nach Einfuhr von Copaivaöl auch eine harzartige Substanz im Urin auf; nach der Langsamkeit ihrer Ausfällung darf man vermuthen, dass sie aus dem Copaivaroth (durch weitere Oxydation?) entsteht.

Im Copaivaöl selbst ist die Muttersubstanz des Roths nur spurweise enthalten, wie die Behandlung der mit Wasser verdünnten alkoholischen Lösung des Oels mit Säuren ergibt.[1])

II. Nach Einnehmen des reinen Copaivaharzes (1,5 Grm. pro Tag) zeigt der Harn auf Zusatz von Salzsäure die durch Alkohol

---

1) Nach Einnehmen von Cubebenöl (1—2 Grm.) zeigt der Urin ebenfalls die Rothfärbung mit Salzsäure, aber in ungleich geringerem Grade als nach Copaivaöl.

Cubebenöl selbst gibt, in alkoholischer resp. wässeriger Lösung, mit Säuren behandelt, die Rothfärbung in geringem Grade, vielleicht ein wenig stärker als Copaivaöl.

Terpentinöl, sowie der Urin nach Terpentinölgebrauch geben keine Spur der beschriebenen Farbenreaction. Auch der nach Terpentinöl auftretende reducirende Bestandtheil des Urins (s. Vetlesen, Pflüger's Archiv. Bd. 28. S. 478) unterscheidet sich von dem Abkömmling des Copaivaöls durch sein Verhalten gegen Wismuth und gegen das polarisirte Licht.

lösliche Trübung viel prompter und reichlicher als nach Copaivaöl; dagegen zeigt sich niemals die Rothfärbung.

Bei der Trommer'schen Probe hält auch dieser Urin viel Kupferoxyd in alkalischer Flüssigkeit gelöst und reducirt recht stark beim Kochen, dagegen nur unvollkommen in Zimmertemperatur.

Wismuthoxyd wird nicht reducirt.

Durch Ausfällen mit neutralem und basischem Bleisalz wird der reducirende Körper dem Urin nicht entzogen; das Filtrat dreht die Polarisationsebene nicht (oder höchstens in sehr geringem Grade nach links).

Während also ebenso nach der Einfuhr des Harzes wie nach der des ätherischen Oels reducirende Substanzen im Urin auftreten unterscheiden sich dieselben durch die Intensität der Reduction in der Kälte und das Verhalten im Polarisationsapparat. Das Copaivaroth wird nur nach Einfuhr des Oels gebildet.

Nach dem Gebrauch des Copaivabalsams enthält der Urin die Derivate des ätherischen Oels und des Harzes in etwas verschiedenem Verhältniss, je nach dem bekanntlich wechselnden Mengenverhältniss dieser beiden Bestandtheile desselben.

Bei der häufigen therapeutischen Anwendung des Copaivabalsams — ich selbst kann die Wirksamkeit des Harzes als Diureticum, des Harzes wie des Oeles bei Katarrhen der Harnwege nur rühmen — ist auch für die klinische Untersuchung die Kenntniss der beschriebenen Reactionen nicht ohne Wichtigkeit: wegen etwaiger Verwechselung mit Glykosurie und wegen der Möglichkeit kürzlich voraufgegangenen Gebrauch der Bestandtheile des Copaivabalsams objectiv constatiren zu können. Namentlich die Reaction auf Copaivaroth ist, unter Controle durch das Spectroskop, recht empfindlich; auch nach dem Aussetzen des Mittels dauert sie noch ziemlich lange an, so noch 4 resp. 5 Tage bei 2 Kranken, welche längere Zeit hindurch 1,8 resp. 4,8 Grm. Copaivabalsam pro Tag eingenommen hatten.

Bei Krätzkranken, welche äusserlich mit Copaivabalsam (und Spiritus ana) behandelt wurden, konnte das Copaivaroth im Harn nicht gefunden werden.

IX.

Ueber Luftcuren.

Von

Sanitätsrath Dr. Speck,
Kreisphysikus in Dillenburg.

Unsere Kenntnisse von der physiologischen Wirkung der Luftcuren sind noch sehr unbedeutend und lückenhaft und ihre therapeutische Verwendung beruht viel mehr auf zufälligen Erfahrungen, als auf wissenschaftlichen Grundsätzen, die auf einer experimentellen Basis aufgebaut sind. Man hat den Grad der Reinheit, die Unterschiede in der Temperatur, der Feuchtigkeit, der Schwere, dem Ozongehalt der Luft zur Erklärung der Wirksamkeit dieser Curen herangezogen, ohne zu einem entschiedenen Resultat zu kommen.

Bei dem Studium der Wirkung dieser Einflüsse ist allzu viel Gewicht auf die Grösse des Stoffwechsels allein gelegt worden. Man beruhigte sich dabei, wenn bei allen eine Beschleunigung oder Förderung des Stoffwechsels gefunden oder auch nur wahrscheinlich gemacht worden war. Eine Kleinigkeit mehr oder weniger ausgeschiedenen Harnstoff oder ausgeathmete Kohlensäure hat man sehr hoch angeschlagen, als ob nicht eine Vermehrung des Albumins unserer Nahrung oder eine mässige Thätigkeit unserer Muskeln darin viel mehr leisteten. Ausserdem hat man sich daran gewöhnt, den Stoffwechsel immer nur als einen einheitlichen Vorgang anzusehen, was er keineswegs ist.

Wenn, um nur ein Beispiel anzuführen, bei Schwindsüchtigen bald die leichte Höhenluft, bald die schwere Küstenluft empfohlen wird, so folgt man darin der oft gemachten Erfahrung, dass Heilungen solcher Kranken in beiden vorgekommen sind. In welcher Weise die Heilung zu Stande kommt, darüber hat man nur Vermuthungen; denn auch die oft zur Erklärung angesprochene Steigerung des Stoffwechsels ist keineswegs bewiesen. Wir sehen in den verschiedensten Höhen und unter den verschiedensten Verhältnissen von Temperatur und Feuchtigkeit nicht blos Heilungen der Schwindsucht, sondern auch vieler anderer Krankheiten auftreten bei dem blossen

Genuss freier Luft. Diese Thatsache lässt mit Bestimmtheit vermuthen, dass allen diesen sogenannten Luftcuren ein gewisser gemeinschaftlicher wohlthätiger Einfluss auf unsere Gesundheit zukommt.

Der eingeathmete Staub der Luft, der nach einem hübschen Experiment Tyndall's vollständig in unseren Athemorganen zurückbehalten wird, ist in seiner Rolle als Krankheitserreger hinreichend bekannt. Schädigt er indessen auch arg kranke Lungen, so vertragen doch gesunde einen guten Theil davon ohne Nachtheil. So lässt sich durch das Abhalten eines schädlichen Einflusses in manchen Fällen wohl die günstige Wirkung einer Luftcur erklären. Das allein ist aber nicht ausreichend.

Weit höher zu veranschlagen als die Staubfreiheit ist der Wohlgeruch, die Annehmlichkeit, die Appetitlichkeit der Luft, die, wie ein wohlduftendes, schmackhaftes Mahl zum Essen, uns zu tieferen, reichlicheren Athemzügen anreizt. In einer staubigen, unangenehmen, übelriechenden Luft beschränken wir unwillkürlich unseren Athem aufs Aeusserste; namentlich geschieht dies in gebückter ungünstiger Stellung beim Arbeiten. Jeder Wohlgeruch dagegen veranlasst zu tiefem Einathmen und man braucht nur darauf zu achten, um zu finden, zu welch tiefen behaglichen Athemzügen eine balsamische Sommerluft, eine frische Schneeluft, eine gereinigte Regenluft anregt, wenn wir Morgens die Fenster des Schlafzimmers öffnen. Gibt man auf sich acht, so bemerkt man leicht, wie im Walde die Athemzüge freier und tiefer werden, und der eigenthümliche Charakter, den grosser Waldreichthum, die See u. s. w. der Luft gewisser Orte verleihen, der für uns den Eindruck des Angenehmen macht, veranlasst dauernd zu einem Athemmodus, der unsere Lungen besser ventilirt. Welche Rolle bei dem Zustandekommen des Eindrucks des Angenehmen Feuchtigkeit, Temperatur, Gewicht, Wohlgeruch, Ozongehalt spielen, darf hier unerörtert bleiben, sie mögen alle dabei mitwirken.

So erscheint mir als die wichtigste Wirkung klimatischer Curen die durch die Appetitlichkeit der Luft veranlasste bessere Lungenventilation, deren physiologischen Einfluss ich zunächst klarstellen möchte.

Im Jahr 1867 habe ich eine Abhandlung [1]: „Ueber die willkürlichen Veränderungen des Athemprocesses", veröffentlicht und darin durch Versuche festgestellt, dass eine stärkere Ventilation der Lunge eine Vermehrung der CO_2-Ausscheidung und O-Aufnahme zur Folge hat, dass aber beide nicht in gleichem Maasse steigen. Denn wäh-

1) Arch. f. wissensch. Heilk. von Vogel u. Beneke. 3. Bd.

rend die CO_2 für 100 C.-Ctm. in der Minute mehr geathmeter Luft etwa 2,4 C.-Ctm. zunahm, betrug die Zunahme des O nur 0,8 C.-Ctm. Die Vermehrung der CO_2-Ausfuhr bei vermehrter Lungenventilation war durch die Untersuchungen von Vierordt und von Lossen bereits bekannt; sie wird auch durch spätere Arbeiten bestätigt und steht ausser allem Zweifel. Dagegen fanden in späteren Untersuchungen Pflüger und seine Schüler die Vermehrung der O-Aufnahme nicht. Ich habe diese Untersuchungen in einer kleinen Arbeit[1]) besprochen und nachgewiesen, dass in der Anordnung der Versuche Pflüger's und in der Berechnung Fehler liegen, nach deren Berichtigung auch diese Versuche eine vermehrte O-Aufnahme bei stärkerer Ventilation nicht vermissen lassen. Auch Vierordt bestätigt auf ganz anderem Wege[2]) diese vermehrte O-Aufnahme des Blutes bei stärkerer Ventilation der Lunge, indem er fand, dass das Oxyhämoglobin im Blut des mit einem elastischen Band umschnürten Fingers viel langsamer nach forcirtem als nach gewöhnlichem Athmen verschwindet.

Aus diesem Verhalten der CO_2-Ausscheidung und der O-Aufnahme darf nicht auf einen vermehrten Stoffwechsel, auf gesteigerte Oxydationsvorgänge im Körper geschlossen werden. Durch eine Reihe weiterer Versuche mit Luft von verschiedenem Sauerstoffgehalt, sowie mit comprimirter und verdünnter Luft[3]) habe ich den Nachweis geliefert, dass es sich hier um physikalische Vorgänge der Gasdiffusion handelt und dass eine vermehrte Oxydation nur in dem Maasse stattfindet, als eine vermehrte Thätigkeit der Athemmusculatur sie erfordert.

So liefern meine zahlreichen Versuche das Resultat, dass die O-Aufnahme in der Hauptsache zwar durch das der Leistung entsprechende Bedürfniss des Körpers bedingt wird, wie die CO_2-Ausfuhr durch die Grösse ihrer Bildung im Körper, dass aber beide nebenbei den Gesetzen der Gasdiffusion unterworfen sind, und zwar die O-Aufnahme, obwohl durch die festen Blutkörperchen hauptsächlich bewirkt, in weiteren Grenzen, als man seither annahm. Die Wirkung einer vermehrten Lungenventilation ist somit, wenn man die geringe Vermehrung der Oxydationsvorgänge in Folge verstärkter Thätigkeit der Athemmuskeln in Abrechnung bringt, eine Vermeh-

1) Ueber den Einfluss der Athemmechanik u. s. w. Pflüger's Archiv. 1879.

2) Physiol. Spectralanalysen. Zeitschr. f. Biol. 14. 422.

3) Unters. über O-Verbrauch u. CO_2-Ausscheidung. Schriften d. Gesellsch. zur Beförder. d. ges. Naturwissensch. zu Marburg. Bd. 10. (1871), u. Krit. u. experiment. Unters. über d. Wirkungen des veränderten Luftdrucks. Ibid. Bd. 11. Abh. 3. (1877).

rung des O-Gehalts der Blutkörperchen und eine Verringerung des CO_2-Gehalts des Blutes und der Säfte des Körpers.

Die giftige Wirkung der CO_2 ist hinlänglich bekannt. Bei Versuchen, die ich mit CO_2-reicher Luft an mir selbst angestellt habe[1]), konnte ich allerdings eine Luft von 2—3 pCt. CO_2 ohne die mindeste Belästigung minutenlang einathmen. Erst bei einem Gehalt von 7 pCt., wobei alle im Körper gebildete CO_2 mehrere Minuten lang in den Säften zurückbehalten wurde, wurde das Athmen unbehaglich und ängstlich; es brach Schweiss dabei aus. Bei 11,5 pCt. aber, wobei das Blut nicht blos alle gebildete CO_2 zurückbehielt, sondern auch noch ein ansehnliches Quantum aus der Einathmungsluft aufnahm, konnte ich nur mit grosser Energie eine Minute lang aushalten. Ich war nahe daran das Bewusstsein zu verlieren, es brach Schweiss aus, Zittern und undeutliches Sehen stellten sich ein, und es dauerte mehrere Minuten lang, bis ich am offenen Fenster mich völlig erholt hatte.

Thiere (Kaninchen) scheinen nach den Untersuchungen von Friedländer und Herter weniger empfindlich gegen CO_2. — Auch von vielen anderen Seiten ist die nachtheilige Einwirkung der CO_2 auf die Muskel- und Nerventhätigkeit festgestellt worden, so dass wir ihr unter den Auswurf- und Ermüdungsstoffen einen hervorragenden Platz anweisen müssen, obwohl sie, selbst in grösseren Mengen eingeathmet oder im Blut zurückgehalten, wenigstens für kurze Zeiten, wie meine Untersuchungen ergaben, die Oxydationsvorgänge im Körper nicht stört.

Ueber die Wirkung kleiner Dosen CO_2, die lange Zeit und gleichsam gewohnheitsmässig im Blut überschüssig zurückgehalten werden, besitzen wir zwar keine directen Untersuchungen, es lässt sich aber bei der Giftigkeit dieses Stoffes mit Sicherheit annehmen, dass auch eine geringfügige Vermehrung desselben in den Körpersäften einen der Gesundheit nachtheiligen Einfluss ausübt. Diese Annahme findet eine Stütze darin, dass auch andere Auswurfsstoffe, z. B. der Harnstoff, schon in geringem Uebermaass im Blut die Gesundheit schädigen.

Es gibt allerdings kein Mittel, welches energischer die Athemthätigkeit anregt, als der CO_2-Gehalt des Blutes; denn es wurden in meinen erwähnten Versuchen bei einer Einathmungsluft mit 11,5 pCt. CO_2 meine Athemzüge doppelt so tief und doppelt so rasch und die in einer Minute geathmete Luftmenge 4 mal so gross, als normal, so dass der CO_2-Gehalt des Blutes schon von selbst ein Correctiv gegen

---

1) Unters. über O-Verbrauch. u. s. w. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876. 17.

die Ueberladung abgibt. Aber dies Verhalten gilt wohl nur für normale Verhältnisse und es wird sich nicht leugnen lassen, dass unter ungünstigen Umständen für die CO_2, wie auch für andere Gifte, sich eine gewisse Toleranz ausbilden kann. Zu diesen ungünstigen Umständen sind zu rechnen krankhafte Zustände der Athemorgane und des Herzens, unmässige körperliche Anstrengung, der entweder die Athemorgane oder die Herzthätigkeit, oder beide nicht gewachsen sind, beengende Kleidung und Stellung und namentlich auch verdorbene, übelriechende und unappetitliche Luft. Die ständige Einwirkung solcher Einflüsse wird einen vermehrten CO_2-Gehalt der Körpersäfte im Gefolge haben, der schliesslich der gewöhnliche und normale wird, der aber doch in Unbehaglichkeit, Ermüdung u. s. w., seine Wirkung äussert. So scheinen mir z. B. die Unbehaglichkeiten, welche eine sitzende Lebensweise im Zimmer, namentlich bei lebhafter geistiger Anstrengung, bei der das Athemholen gleichsam vergessen und vernachlässigt wird und ein tiefer seufzender unwillkürlicher Athemzug hier und da das Athembedürfniss andeutet, zum Theil wenigstens dem vermehrten CO_2-Gehalt des Blutes ihren Ursprung zu verdanken.

Je reichlicher die Lunge ventilirt wird, um so mehr nimmt bei gleicher CO_2-Bildung der Procentgehalt der Ausathmungsluft an CO_2 ab und demgemäss auch der der Residualluft der Lungen, des Blutes und der Körpersäfte. Wie unter ungünstigen Verhältnissen eine Toleranz und Unempfindlichkeit gegen CO_2 sich ausbildet, so wird bei andauerndem Vorhandensein günstiger Umstände, wozu ich namentlich das Leben in einer angenehmen und zum Athmen anregenden Luft rechne, ein Gewohnheitszustand sich herausbilden, der einen erheblich verminderten CO_2-Gehalt der Säfte als den gewöhnlichen und normalen erscheinen lässt, so dass schon CO_2-Mengen im Körper zu energischen Athemzügen veranlassen, die unter ungünstigen Einflüssen schon keinen Einfluss auf die Bewegung der Athemmuskeln mehr üben. Das wohlthätige Gefühl tiefer Athemzüge in angenehmer Luft kennt Jeder. Eine nothwendige Folge derselben ist vermehrte Ausfuhr der im Körper vorräthigen CO_2-Menge, und der Schluss ist gewiss gerechtfertigt, dass zum Theil wenigstens das wohlthätige Gefühl veranlasst ist durch die vermehrte Ausfuhr eines giftigen Auswurfstoffes.

In dieser Auffassung werde ich bestärkt durch Untersuchungen, die ich über den Einfluss des Lichtes [1]) und kühler Bäder [2]) angestellt

1) Dieses Archiv. Bd. XII. Heft 1. 1879.
2) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XXXIII. S. 375 (Juni 1883)..

habe. Wir sind gewöhnt, Licht und Abkühlung als etwas Wohlthuendes und Erfrischendes zu empfinden. Beide aber geben, wenn sie nicht Muskelbewegung hervorrufen, nicht Veranlassung zu vermehrten Oxydationen im Körper, wie man seither glaubte, sondern nur zu einer Vertiefung der Athemzüge und Vermehrung der Lungenventilation, die nach dem Bade wenigstens noch lange Zeit anhält und selbstverständlich die mitgetheilte physiologische Wirkung der vermehrten Lungenventilation überhaupt theilt.

Auch die erquickende und stärkende Wirkung des Schlafes ist wohl ausschliesslich der Umänderung zuzuschreiben, welche seine tiefen und ergiebigen Athemzüge in dem Gasgehalt des Blutes hervorbringen müssen. Dass dabei an eine O-Aufspeicherung in der Weise und in dem Maasse, wie sie Voit gefunden haben wollte, nicht gedacht werden kann, habe ich vor längerer Zeit bereits erwähnt und sind meine Einwendungen auch von Voit als richtig anerkannt worden.

Ich werde so auf die weitere Wirkung der vermehrten Lungenventilation, die vermehrte O-Aufnahme, geführt. Dass diese keine erhebliche und für die Oxydationsvorgänge im Körper und für die Leistungsfähigkeit ohne hohen Werth ist, geht schon aus meiner obigen Mittheilung hervor, dass diese Zunahme für 100 C.-Ctm. mehr in der Minute geathmete Luft über etwa 0,8 C.-Ctm. betrage. Es muss daher fraglich erscheinen, worin eigentlich der Vortheil dieser vermehrten O-Aufnahme besteht, zumal da es in der Regel dem gesunden Körper nur bei übertriebener Muskelanstrengung an O bisweilen fehlt und das venöse Blut in der Regel noch einen reichlichen Vorrath an unverbrauchtem O enthält. Man könnte wohl daran denken, dass das mit O gesättigte Blut die CO_2 leichter abgebe; ein Beweis dafür ist jedoch nicht erbracht. Dagegen ist durch Versuche festgestellt — so durch Aune[1]) — dass bei Sauerstoffinhalationen, bei welchen ebenfalls der durch die Blutkörperchen absorbirte O vermehrt ist, die Zahl der Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt im Blut erheblich zunehmen. Es übt somit der vermehrte O-Gehalt des Blutes einen sehr bemerkenswerthen Einfluss auf die Ernährung des Blutes und wahrscheinlich liegt hierin der Grund für die günstige Einwirkung der Luftcuren und der Einathmung verdichteter Luft bei anämischen Zuständen. Mit der Zunahme des Hämoglobingehalts wächst das Vermögen des Blutes, Sauerstoff zu absorbiren und damit die Leistungsfähigkeit des Körpers.

---

1) Effets physiol. des inhalations d'oxygène. Thèse. Paris 1880.

Es gibt nun noch eine dritte Richtung, in der die vertieften Athemzüge eine Wirkung entfalten; das ist ihr Einfluss auf die Circulation. Ist auch dieser Einfluss noch nicht in allen Einzelnheiten zweifellos klar gelegt, so viel steht sicher fest, dass die gewöhnliche Athmung und viel mehr noch eine vertiefte einen merklichen Einfluss auf die Circulation durch die Lungen übt. Durch den einfachen physikalischen Versuch lässt es sich leicht darthun, dass elastische Röhren um so mehr Flüssigkeit fassen, je mehr sie in die Länge gedehnt werden. Die Gefässe der Lungenbläschen werden sich daher um so mehr füllen, je stärker sie durch tiefes Einathmen gedehnt werden, und sie werden sich um so mehr entleeren, als energisches Ausathmen sie zusammenzieht, so dass gerade in dem energischen und präcisen Wechselspiel von Aus- und Einathmung ein bedeutendes Förderungsmittel der Circulation durch die Lunge liegt. Dies Verhalten ist nicht blos von hohem Werth für die Ernährung der Lunge, es liegt auch auf der Hand, dass das Offenhalten eines so bedeutenden Stromgebietes, wie der Lungenkreislauf, nicht ohne günstigen Einfluss auf den grossen Kreislauf bleiben kann. Wir wissen ja aus Erfahrung, wie nachtheilig Störungen im kleinen Kreislauf auf den ganzen Körper zurückwirken.

Durch die Untersuchungen Sommerbrodt's und Anderer ist es mehr als wahrscheinlich gemacht, dass das vertiefte Athmen nicht blos physikalisch wirkt, sondern dass dadurch auch die Gefässnerven in einer Weise beeinflusst werden, wie sie der Circulation förderlich ist.

Wir dürfen somit in den Luftcuren ein Mittel erblicken, welches wie kein anderes im Stande ist, Circulationsstörungen vorzubeugen oder zu beseitigen, und damit die Ernährung der Organe zu fördern. Ihr Einfluss ist um so bedeutender, als ein anhaltender oder länger dauernder Aufenthalt in einer uns angenehmen Luft unsere Athemmechanik auch dauernd vortheilhaft ändert, wie im Gegentheil eine verderbte Luft, anhaltend geathmet, sie dauernd nachtheilig beeinflusst.

Man wird zugeben, dass die hier dargestellten physiologischen Wirkungen einer reinen und appetitlichen Luft recht bedeutende sind und dass sie die Luftcuren befähigen, unter unseren Heilmitteln einen sehr hohen Rang einzunehmen. Sie werden um so bedeutender, als sie in der Regel noch in Verbindung gebracht werden mit einer Anzahl anderer Curmittel, die von einer nicht weniger beachtenswerthen Wirkung sind. Ich erwähne hier die Lungengymnastik, die körper-

---

1) Ueber eine wichtige Einrichtung des menschlichen Organismus. 1882.

liche Bewegung und die kalten und warmen Bäder, um in Kürze meine von der gewöhnlichen Meinung etwas abweichende Ansichten darüber mitzutheilen.

Die Athemgymnastik halte ich für ein sehr wesentliches Unterstützungsmittel der Luftcuren. Sie wird am besten ausgeführt durch die pneumatischen Apparate nach Waldenburg. Sind diese von erforderlicher Grösse, dass sie, wie die meinigen, ein 10 Minuten langes ununterbrochenes Athmen gestatten und gleichzeitig sowohl den Druck der Einathmungs- wie der Ausathmungsluft beeinflussen lassen, so sind sie ein durchaus vollständiger gymnastischer Apparat, durch den in Verbindung mit der Luftcur Erspriessliches zu leisten ist. Die Inhalationscuren am Apparat sind eigentlich nur Luftcuren in concentrirter Form, aber von kurzer Dauer. Sie sind namentlich in den Fällen von Werth, wo eine natürliche Gymnastik wegen Erkrankung der Lungen und des Herzens unmöglich geworden ist. Dieser natürlichen Gymnastik durch körperliche Anstrengung klebt immer der Missstand der starken Vermehrung der CO_2-Bildung und der Nothwendigkeit der vermehrten O-Aufnahme an, wodurch an Lunge und Herz oft unausführbare Anforderungen gestellt werden, die bei dem Athmen am Apparat wegfallen.

Ich gehe auf diese Materie hier nicht weiter ein, da ich meine Ansichten und Erfahrungen darüber in einer kleinen Brochüre [1]) veröffentlicht habe.

Der fast unzertrennliche Begleiter aller Luftcuren ist die körperliche Bewegung. Es gibt keinen Factor, der deutlicher und energischer auf die Oxydationsvorgänge in unserem Körper einwirkt, als die Muskelzusammenziehung, ja ich glaube sogar nach meinen vielen Untersuchungen, dass nur sie allein diesen Einfluss unvermischt und rein übt.

Die Muskelthätigkeit an sich wirkt unter normalen Verhältnissen auf die Zersetzung der stickstoffhaltigen Körpertheile nicht ein, während O-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung in dem Maasse durch sie gesteigert werden, als die körperliche Leistung wächst. Der Schluss, den L. Herrmann aus seinem Versuch, dass ein gänzlich entbluteter Muskel, ohne O aufzunehmen, doch CO_2 beim Zucken bildet, zieht, dass nicht O-Aufnahme, nicht die eigentliche Oxydation das Substrat der Muskelarbeit ist, sondern ein Vorgang, der nichts mit O-Aufnahme zu thun hat [2]), ist falsch. In Herrmann's Versuchen ist

1) Die pneumatische Heilmethode u. s. w. Dillenburg bei C. Seel.
2) Unters. über d. Stoffwechsel d. Muskeln. 1867. S. 67.

dem Muskel jede Möglichkeit entzogen, Oxydationsvorgänge zu liefern; denn nur dessen geringe Oberfläche kommt mit dem O in Berührung, der ausserdem noch in einer Form geboten ist, wie er einer raschen Oxydation nicht günstig ist. Denn der atmosphärische O ist nicht vergleichbar dem O, der in concentrirter Form jeder Faser des Muskels in dem Oxyhämoglobin geboten wird. Herrmann's Versuch beweist also nur, dass, wenn dem zuckenden Muskel durch Sauerstoffmangel die Möglichkeit sich zu oxydiren entzogen wird, dann andere chemische Vorgänge in ihm zu Stande kommen, welche Arbeit leisten.

Im lebenden Körper begegnen wir demselben Verhalten. Der lange Streit über die Einwirkung körperlicher Anstrengung auf die Zersetzung der stickstoffhaltigen Körperbestandtheile, an dem ich selbst in grossen Versuchsreihen Theil genommen, findet endlich seine Erledigung durch die unter Zuntz's Leitung angestellten Versuche Oppenheim's.[1]) Nach diesen Versuchen wird der Muskel selbst durch seine Thätigkeit erst dann angegriffen, wenn der nöthige Sauerstoff zu mangeln beginnt; und so tritt bei körperlicher Anstrengung eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung erst dann ein, wenn das dabei auftretende Gefühl der Athemnoth die mangelnde Sauerstoffzufuhr bekundet. Wahrscheinlich bleibt auch die bei excessiver Anstrengung sich bemerklich machende Erhöhung der Körpertemperatur nicht ohne Einfluss auf den Zerfall der stickstoffhaltigen Körperbestandtheile.

Vielleicht verdankt auch die Vermehrung der Harnsäureausscheidung, die ich bei lebhafter körperlicher Anstrengung immer gefunden habe, ihren Ursprung diesen Verhältnissen und erklärt das Auftreten der Gicht bei der ärmeren stark arbeitenden Klasse.

O-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung halten bei körperlicher Anstrengung nach meinen Untersuchungen gleichen Schritt und der respiratorische Quotient ändert sich nicht bis zu einer gewissen Höhe der Leistung, wo die Herzthätigkeit beginnt, nicht mehr auszureichen und die ihres O beraubten Blutkörperchen nicht mehr im Stande sind, sich rasch genug damit wieder zu beladen, um die thätigen Muskeln ausreichend damit zu versorgen, wie es die Grösse der mechanischen Leistung erfordert. Von da an beginnt die CO_2-Ausfuhr die O-Aufnahme zu überflügeln und es wird in der CO_2 mehr O ausgeschieden, als durch den Athem aufgenommen wurde. Das ist

1) Beiträge zur Physiologie u. Pathologie der Harnstoffausscheidung. Pflüger's Archiv. 23. S. 446.

der Zeitpunkt, wo der Muskel selbst angegriffen wird und eine vermehrte Harnstoffbildung in Folge dessen auftritt.

Das ist nicht eine unmittelbare Wirkung der Körperanstrengung, denn wir wissen durch Fränkel's Untersuchungen, dass eine ungenügende O-Zufuhr überhaupt eine vermehrte Eiweisszersetzung und vermehrte Harnstoffausscheidung zur Folge hat.

Diese grundverschiedenen chemischen Vorgänge bei körperlichen Leistungen müssen unbedingt dahin führen, einen qualitativen Unterschied in den Stoffwechselvorgängen überhaupt anzunehmen, so dass von einer Beschleunigung des Stoffwechsels als einheitlichem Vorgang nicht mehr die Rede sein kann. Man muss füglich zwei getrennt verlaufende Processe im Körper unterscheiden, die qualitativ verschieden, auch quantitativ durchaus nicht in gleicher Weise von äusseren Agentien beeinflusst werden, Ernährungs- und Oxydationsvorgänge.

Die Ernährungsvorgänge sind an das stickstoffhaltige Material gebunden, welches unsere sämmtlichen Organe aufbaut; sie stellen nicht Oxydationen, sondern Spaltungen dar, die zur Harnstoffbildung führen; sie werden durch die Thätigkeit der Organe gar nicht, wohl aber durch die Menge der Blutzufuhr und des Nahrungsmaterials beeinflusst, sie vollziehen sich auch ohne Sauerstoff und sind ausnahmsweise nur dann die Quelle mechanischer Leistung, wenn es an O für die Oxydationen gebricht. Die Oxydationen dagegen können selbstverständlich nur bei Gegenwart von Sauerstoff vor sich gehen. Sie vollziehen sich an den CH-Verbindungen; sie sind unter normalen Verhältnissen die Quelle der Kraft und können willkürlich durch Muskelzusammenziehung gesteigert werden; sie sind blos abhängig von der Grösse der Leistung und völlig unabhängig von dem überschüssig zugeführten Nahrungsmaterial. Wie viel die bei der Ernährung auftretenden Spaltungsprocesse zur Wärmebildung beitragen, lässt sich zur Zeit nicht bestimmen, dass sie aber dazu beizutragen geeignet sind, geht aus der Thatsache hervor, dass sie unter Umständen die Quelle mechanischer Leistung sein können.

Wenn nun auch die Muskelthätigkeit an und für sich direct keinen Einfluss auf die Spaltungsvorgänge der Ernährung übt, so gibt sie doch secundär Veranlassung zu einer Steigerung derselben. Die Function des Muskels ist begleitet von einem vermehrten Blutzufluss und wird für die Dauer Veranlassung zu einer stärkeren Entwicklung des Gefässsystems. Jeder stark gebrauchte Muskel nimmt in Folge dessen an Masse zu, und so bedingt die reichlichere Zufuhr an Ernährungsstoffen eine vermehrte Leistungsfähigkeit, sie

vermehrt aber nie die Leistung an sich. Leitet man daher, wie das geschehen ist, durch einen überlebenden ruhenden Muskel Blut in verschiedener Schnelligkeit, so ist gar nicht zu erwarten, dass das schneller durchgeleitete an O mehr verarmt und mit CO_2 mehr beladen aus dem Muskel ausströmt, als das langsamer strömende. Ersteres könnte etwa nur eine Bereicherung an Harnstoff oder einem anderen Product der Spaltung des N-haltigen Materials erfahren haben.

Die körperliche Anstrengung ist das bei Weitem tauglichste Mittel, die Oxydationen im Körper zu beschleunigen. Sie bietet zugleich auch die natürlichste und geeignetste Veranlassung zu einer Gymnastik der Lungen und des Herzens, durch die beide an Leistungsfähigkeit gewinnen. Die therapeutische Verwendung der Muskelthätigkeit wird nur dann bedenklich und erfordert Vorsicht, wenn Lunge oder Herz, oder beide höheren Anforderungen nicht genügen können; und häufig zeigen sich die ersten Spuren eines krankhaften Zustandes beider Organe erst dann, wenn eine vermehrte Muskelthätigkeit erhöhte Anforderungen an ihre Thätigkeit stellt. Sie befördert dann nicht blos die Ueberladung des Blutes mit CO_2, sondern wird auch bei eintretendem O-Mangel Veranlassung eines perversen Stoffwechsels, der dem nie ruhenden Herzen selbst wieder gefährlich wird; und wenn Stoffela[1]) die Entstehung des Fettherzens dem Mangel an O bei Ueberanstrengung des Herzens zuschreibt, so hat er m. E. das Richtige getroffen. Denn der Rest der sich zersetzenden Muskelsubstanz, ein fettartiger Körper, bleibt unverbrannt in den angegriffenen Muskelfasern selbst zurück.

Dass die verstärkte Ausdehnung der Lungenbläschen bei körperlicher Thätigkeit nicht ohne Einfluss auf die Circulation in der Lunge bleibt, versteht sich wohl von selbst. Eine Verminderung des CO_2-Gehalts des Blutes und eine Bereicherung desselben an O, wie sie bei vermehrter Lungenventilation ohne Körperanstrengung auftritt, wird freilich bei körperlicher Anstrengung nicht zu Stande kommen.

Auf die Ernährungsvorgänge vom hervorragendsten Einfluss ist, ausser der Nahrungszufuhr, die Körpertemperatur. Die Untersuchungen sowohl über das Fieber als auch über die künstliche Erhöhung der Körpertemperatur haben ergeben, dass die Harnstoffausscheidung dabei steigt, dass der Zerfall der stickstoffhaltigen Körperbestandtheile also zunimmt. Durch Pflüger und seine Schüler ist ferner festgestellt, dass auch O-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung mit der

1) Ueber Fettherz. Wien. med. Wochenschr. 1881. No. 28.

Körpertemperatur steigen und fallen. Wie viel der ausgeathmeten CO_2 hier den Spaltprocessen der Eiweissstoffe, wie viel den Oxydationsvorgängen zuzuschreiben ist, ist nicht entschieden. Die O-Aufnahme hält nicht gleichen Schritt mit der CO_2-Ausscheidung, ihre Aenderung aber mit der Körpertemperatur beweist, dass auch die Oxydationsprocesse dadurch verändert werden. Der allgemeinen Meinung, dass innerhalb gewisser Temperaturgrenzen die Abkühlung, wie auch Pflüger behauptet, eine Beschleunigung des Stoffwechsels, resp. der Oxydationsvorgänge hervorrufe, muss ich auf Grund meiner erwähnten, unlängst veröffentlichten Versuche entgegentreten; diese Beschleunigung kommt nur dann zu Stande, wenn die Abkühlung Muskelcontractur hervorruft.

Der Grund dafür, dass wir bis zum heutigen Tage noch darüber im Unklaren sind, ob auch beim Fieber die Oxydationsprocesse gesteigert sind, ob also O-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung dabei vermehrt sind, liegt einzig und allein darin, dass bei den hierauf bezüglichen Versuchen die Muskelbewegungen nicht hinlänglich ausgeschlossen oder ausgeglichen waren. Betrachten wir z. B. die bekanntesten dieser Versuche, die Liebermeister's, die nach einer vollständig zuverlässigen Methode angestellt sind, so ist es unmöglich, darin zu bestimmen, wie viel mehr Kraft und Stoff der Fiebernde darauf verwandte, um sich im Froststadium zusammenzukauern, die Decke um sich zu ziehen, wie viel mehr im unbehaglichen Hitzestadium durch Veränderung der Lage dem behaglich ruhenden Gesunden gegenüber. Mit den rasch auftretenden und bedeutenden Unterschieden in den Oxydationsprocessen, welche schon eine unbeachtete und gering geschätzte Muskelanstrengung hervorruft, verglichen, sind die durch die Temperatur hervorgebrachten doch zu gering, als dass sie sicher zum Ausdruck kommen könnten, wenn die Muskelbewegungen nicht völlig ausgeschlossen sind. Dass aber im Fieber die Oxydationen nicht gleichen Schritt halten mit den Spaltungsvorgängen der Eiweissstoffe, wird durch die fettige Degeneration der Organe im Fieber bewiesen.

Die Wirkung der kalten Bäder, welche unsere Körpertemperatur herabzusetzen geeignet sind, lässt sich hiernach bemessen. Sie ist eine andere, als man gewöhnlich annimmt. Sie fördern nämlich nicht die Oxydationsprocesse, falls sie nicht mit Muskelcontractionen verknüpft sind, sondern setzen sowohl diese als namentlich die Spaltungsvorgänge des stickstoffhaltigen Materials herab. Sie begünstigen somit höchst wahrscheinlich den Eiweissansatz, wie die Erhöhung der Körpertemperatur einen vermehrten Eiweisszerfall veranlasst

Zwar ist die durch kalte Bäder erzielte Herabsetzung der Körpertemperatur keine sehr bedeutende, sie dauert indess auf Stunden hinaus an und es kann bei tagelanger Wiederholung ihr Einfluss nicht ausbleiben; er wird sich namentlich da geltend machen, wo in Folge krankhafter Zustände geringe Temperaturerhöhungen stationär geworden sind.

Auf die übrigen bekannten Wirkungen der Bäder auf Circulation und Nervensystem gehe ich nicht weiter ein und erinnere nur noch an die bereits angedeutete Wirkung kühler Bäder auf die Athemmechanik, der wohl hauptsächlich das Gefühl des Wohlbehagens, welches sie verursachen, zuzuschreiben ist.

X.

Ueber die Wirkung des Cotoins und des Paracotoins.

Von

Pietro Albertoni
in Genua.

Cotoin und Paracotoin sind zwei wenig bekannte Arzneistoffe, die indessen, wie ich neulich in einer Arbeit darüber gezeigt, wohl die Aufmerksamkeit der Aerzte verdienen. Die mit dem Namen Coto-Coto bezeichnete Rinde ist zuerst vor 8 Jahren aus Bolivia nach Europa gebracht worden. Doch der genaue Fundort des betreffenden Baumes und die Pflanzenfamilie, zu der er gehört, sind bisher unbekannt. Man unterscheidet zwei Sorten von dieser Rinde: Das Coto verum und Paracoto.

Der wirksame Bestandtheil des Coto verum ist das Cotoin ($C_{22}H_{18}O_6$). Die Paracotorinde enthält Paracotoin, Hydrocoton, Leucotin, Ospileucotin, Piperonylsäure, ätherische Oele und ein Harz. Das Paracotoin unterscheidet sich von dem Cotoin durch seine geringere Löslichkeit, sowie dadurch, dass es durch Salpetersäure nicht roth gefärbt wird.[1])

I. Physiologische Wirkung.

Ueber die physiologischen Wirkungen des Cotoins besitzen wir einige Versuche von Burkart und von Přibram.

Nach Burkart[2]) übt bei Kaninchen die subcutane Injection von 1 Grm. Cotoin keine toxische Wirkung aus. Nach Přibram[3]) hält das Cotoin in kleinen Gaben die Fäulniss des Pankreas auf und verzögert das Sauerwerden und Gerinnen der Milch, besitzt demnach fäulnisswidrige und antimykotische Eigenschaften. Die Wirkung des Pepsins und Ptyalins modificirt es nicht.

1) Jobst und Hesse, Die Cotorinden und ihre charakteristischen Bestandtheile. Ann. d. Chemie. Bd. 199. S. 17.

2) Cotorinde und Cotoin. Württemberger med. Correspondenzbl. No. 20. 1876.

3) Ueber Cotopräparate und deren Nutzen bei der Diarrhoe der Kinder. Prager med. Wochenschr. 1880. No. 31.

Das Cotoin geht in den Harn über und scheint die Ausscheidung des Indicans zu verringern (Burkart und Přibram).

Ich unternahm mehrfache Versuche zur Bestimmung der physiologischen Wirkung des Cotoins.

Beim gesunden Menschen wird durch mehrmals täglich wiederholte Gaben von 10—20 Ctgrm. Cotoin der Appetit etwas gesteigert. Unangenehme Empfindungen oder irgend Störungen werden dadurch nicht veranlasst, insbesondere auch nie Stuhlverstopfung. Die subcutane und die intravenöse Einspritzung des mit Hülfe von Alkalien gelösten Cotoins rufen bei Kaninchen und Hunden keine auffälligen Erscheinungen hervor.

Auf die Verdauungsprocesse übt dieser Stoff keinen Einfluss aus. Derselbe löst sich im Magensafte nicht und gelangt unverändert in den Darm. Hier kann er unter Mitwirkung der Galle und der Darmsäfte gelöst werden. Es unterliegt keinem Zweifel, dass die in das Darmrohr sich ergiessende Gallenmenge mehr als genügend wäre zur Auflösung der gewöhnlichen Cotoingaben. Thatsächlich gelangt dieser Stoff zur Resorption, da man denselben, wie sich aus folgendem Versuch ergibt, in dem Harn widerfindet: Ich nahm per os 20 Ctgrm. Cotoin (in Oblate eingehüllt) ein, sammelte den im Laufe von 24 Stunden ausgeschiedenen Harn, dampfte ihn im Marienbade ein und zog den Rückstand mit Aether aus. Nach spontaner Verflüchtigung des Aethers blieb eine aus theils weissen, theils bräunlichen Krystallen bestehende Masse zurück. Diese Krystalle waren in destillirtem Wasser unlöslich, lösten sich dagegen in verdünnter Natronlösung, wobei die Flüssigkeit eine schöne gelbe Farbe, mit der des Cotoins völlig übereinstimmend, annahm. Auf Zusatz von Salpetersäure zu einer Portion der alkalischen Lösung stellte sich sofort eine schöne blutrothe Färbung ein. Eine andere Portion nahm bei Zusatz von Schwefelsäure eine braungelbe Farbe an. Die charakteristischen Reactionen des Cotoins sind eben die gelbe Färbung mit den Alkalien, die rothe mit Salpetersäure und die braungelbe mit Schwefelsäure.

Mit besonderer Sorgfalt prüfte ich den Einfluss des Cotoins auf die Fäulnissprocesse, auf welchen zuerst Přibram aufmerksam gemacht hat. Ich stellte hierüber zwei Reihen von Untersuchungen an: die einen innerhalb des lebenden Organismus, die anderen ausserhalb desselben. Es ist bekannt, dass im menschlichen Organismus jederzeit Fäulnissprocesse stattfinden. Der Darm ist die vorzügliche Stätte solcher Vorgänge wegen der Gegenwart des pankreatischen Saftes und der Bakterien. Im Darme finden sich fast alle Fäulniss-

producte vor: Peptone, Tyrosin, Leucin, organische Säuren, Phenol, Indol, Scatol, Ammoniak, Kohlensäure, Schwefelwasserstoffsäure, Wasserstoff, Sumpfgas (CH_4). Viele dieser Stoffe werden resorbirt; so gehen z. B. vom Phenol nur Spuren in die Fäces über, während der grösste Theil in den Harn übergeht, mit welchem nach J. Munk unter normalen Bedingungen in 24 Stunden 0,017 — 0,051 Phenol ausgeschieden wird, bei behinderter Fortbewegung des Darminhaltes aber viel grössere Mengen (Salkowski). Das Indican des Harns rührt vom Indol her (Jaffé). Daher kann die Untersuchung des Harns auf diese Stoffe einen Aufschluss geben über den Functionszustand des Darmes und über die Intensität der in demselben vor sich gehenden Fäulnissprocesse.

Von diesen Thatsachen ausgehend, prüfte ich an mir selbst den Einfluss des Cotoins auf die Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Phenols. Ich fand nun, dass während des Gebrauches von Cotoin das Phenol aus dem Harn nicht schwindet. Ganz richtig ist die Angabe von Burkart und Přibram, dass bei Durchfallkranken unter dem arzneilichen Gebrauch von Cotoin das Indican im Harn abnimmt; das ist aber eine secundäre Wirkung, die von der Besserung des Darmleidens abhängt.

Um die Wirkung des Cotoins auf die Fäulnissprocesse ausserhalb des Körpers zu prüfen, stellte ich Versuche mit dem Pankreas an, als einem Organe, welches am leichtesten der Fäulniss anheimfällt, weshalb auch Pribram dasselbe zu seinen Versuchen wählte.

Den 31. Mai 1882. Ein frisches Pankreas, eben von einem Hunde genommen, wird in 3 Portionen getheilt, welche gelegt werden:

Die eine in ein Glas (*a*) mit 30 C.-Ctm. vorher gekochten und darauf abgekühlten destillirten Wassers;

die andere in ein ähnliches Glas (*b*) mit 30 C.-Ctm. destillirten Wassers und 10 Ctgrm. Cotoin, zusammen gekocht, wobei sich das Cotoin zum Theil auflöste;

die dritte in ein Glas (*c*) mit 30 C.-Ctm. Wasser, 10 Ctgrm. Cotoin und einigen Tropfen einer Lösung kohlensauren Natrons, so viel als erforderlich war, um das Cotoin zu lösen.

Die Mündungen aller 3 Gefässe wurden mit Watte verstopft. Temperatur der Zimmerluft 22 ° C.

Nach 24 Stunden verbreitete das Glas *a* starken Fäulnissgeruch, nicht aber die beiden anderen Gläser. Nach 48 Stunden zeigte der Inhalt des des Glases *b* deutliche Anzeichen der Fäulniss, welche im Glase *c* nicht merklich vortraten. Erst am 3. Tage verbreitete auch dieses Fäulnissgeruch. Die mikroskopische Untersuchung ergab im Gefässe *a* zahllose Bakterien; auch im Gefässe *b* recht zahlreiche, im Gefässe *c* dagegen zwar viele, doch minder zahlreich als in den anderen.

Den 16. August 1882. Es wurde ein wässeriges Infus vom Pankreas bereitet und zu 200 Grm. desselben 30 Grm. frischen Faserstoffes zugesetzt. Nach 24 Stunden war etwas Fibrin gelöst und waren einige Anzeichen von Fäulniss zu bemerken. Nach 48 Stunden war fast sämmtlicher Faserstoff gelöst, die Fäulniss vorgeschritten.

Zu anderen 200 Grm. von demselben Infus werden 30 Grm. Faserstoff, 20 Ctgrm. Cotoin und einige Tropfen einer Lösung doppelt-kohlensauren Natrons zugesetzt. Das Cotoin löste sich fast vollständig auf. Nach 24 Stunden war weniger Faserstoff gelöst als im vorhergehenden Falle, von Fäulniss aber noch gar keine Anzeichen vorhanden. Solche stellten sich erst am 3. Tage deutlich ein.

Wir gelangen also auf Grund der geschilderten Versuche zu dem Schlusse, dass das Cotoin die Entwicklung der Bakterien und den Eintritt der Fäulnissprocesse weder in- noch ausserhalb des Organismus zu verhindern im Stande ist, sondern dieselben nur um etwas verzögern kann.

Mit Rücksicht auf die therapeutischen Anwendungen des Cotoins musste ferner die physiologische Wirkung dieses Stoffes auf den Darm selbst einer genaueren Prüfung unterzogen werden. Eine Reihe diesbezüglicher Versuche stellte ich unter Anwendung des von Prof. Salvioli[1]) vorgeschlagenen Verfahrens an, welches darin besteht, dass in einem vom Körper getrennten Darmstücke durch Einleitung der künstlichen Circulation eine Zeit lang das Leben unterhalten wird. Bei der Ausführung dieser Versuche hat mir Prof. Salvioli persönlich seinen gütigen Beistand angedeihen lassen, und ergreife ich diese Gelegenheit, um ihm meinen innigsten Dank dafür auszusprechen. — Wie treffliche Dienste das besagte Verfahren zu leisten vermag, wird aus der Schilderung meiner Ergebnisse ersichtlich werden.

Nach Anschneiden der Carotiden wurde das ausfliessende Blut aufgefangen und mit 70 pCt. einer 0,75 proc. Kochsalzlösung verdünnt. Das gesammte Blutgemenge wurde alsdann in zwei Portionen getheilt. Die eine erhielt keinen weiteren Zusatz, und wollen wir sie der Kürze wegen als normales Blut bezeichnen. In der anderen wurden verschiedene Mengen Cotoin, mit Hülfe einer kleinen Quantität doppelt-kohlensauren Natrons in Wasser gelöst, hinzugethan, und bezeichnen wir sie als cotoinhaltiges Blut.

Bei jedem Versuche wurde in dem isolirten Darmstücke die künstliche Circulation (unter einem Drucke von 60—80 Mm. Quecksilber) zuerst mit normalem Blute eingeleitet und das aus der

1) Eine neue Methode für die Untersuchungen der Functionen des Dünndarms. Du Bois-Reymond's Arch. Suppl.-Bd. 1880. S. 95.

Vene durch ein in derselben befestigtes Glasröhrchen ausfliessende Blut aufgefangen. Blut und Darmstück wurden selbstverständlich bei der Körpertemperatur erhalten und vor Verdunstung geschützt. — Nachdem zu wiederholten Malen die Menge des Blutes in Cubikcentimetern und die Zahl der in der Zeiteinheit aus der Vene ausfliessenden Blutstropfen bestimmt worden, öffneten wir, ohne die übrigen Bedingungen irgend zu ändern, den Hahn für den Zufluss des cotoinhaltigen Blutes und schlossen den vom normalen Blute. Nach einer Minute und zuweilen schon nach wenigen Secunden fingen die Blutstropfen rascher aus der Vene zu fliessen an, so dass die Menge des in der Zeiteinheit ausfliessenden Blutes grösser wurde als zuvor. Diese Wirkung dauerte so lange, als man cotoinhaltiges Blut circuliren liess, und sahen wir sie auf solche Weise eine ganze Stunde anhalten; sie hörte aber bald auf, als wieder normales Blut eingeleitet wurde. Je nach der Dosis des im Blute gelösten Cotoins kann die Menge des durch das Darmstück fliessenden Blutes um $^1/_5$ — $^1/_3$ steigen. — Beispielsweise führe ich einen meiner Versuche in seinen Einzelheiten auf.

Ein kräftiger Hund, seit 24 Stunden nüchtern. Nach Einschneiden der Carotiden wird das ausfliessende Blut gesammelt und defibrinirt. Darauf wird die Bauchhöhle eröffnet, eine Strecke des Dünndarmes von etwa 20 Ctm. Länge isolirt und die Arterie und Vene derselben abpräparirt. Zur künstlichen Circulation wird das defibrinirte und mit 70 pCt. indifferenter Kochsalzlösung verdünnte Blut des Thieres verwendet. Die Gesammtmasse des Gemenges, im Ganzen 800 C.-Ctm., wird in zwei Hälften getheilt und zu einer derselben 40 Mgrm. Cotoin, in einigen Cubikcentimetern der Kochsalzlösung unter Zusatz von etwas doppelt-kohlensaurem Natron gelöst, hinzu gethan. Der Druck, unter welchem die künstliche Circulation unterhalten wurde, betrug während des ganzen Versuches 80 Mm. Quecksilber.

2 h 35 m	Circulation normalen Blutes	In der Minute
2 h 49 m	desgl.	fliessen aus der Vene 24 Tropfen Blut
2 h 51 m	desgl.	= = = = 2 C.-Ctm. =
2 h 53 m	desgl.	= = = = 2,1 = =
2 h 55 m	desgl.	= = = = 23 Tropfen =
2 h 59 m	Circulation cotoinhaltigen Blutes eingeleitet.	
3 h 1 m	Circulation cotoinhaltigen Blutes	= = = = 35 = =
3 h 3 m	desgl.	= = = = 3,2 C.-Ctm. =
3 h 5 m	desgl.	= = = = 43 Tropfen =
3 h 13 m	desgl.	= = = = 44 = =
3 h 17 m	desgl.	= = = = 3,8 C.-Ctm. =
3 h 20 m	desgl.	= = = = 40 Tropfen =
3 h 25 m	desgl.	= = = = 38 = =
3 h 29 m	desgl.	= = = = 37 = =
3 h 34 m	desgl.	= = = = 3,2 C.-Ctm. =

Während der Circulation des cotoinhaltigen Blutes ist der Blutdruck in der Vene gesteigert. Kommt ein gewisser Grad von Stau-

ung zu Stande, so vermag das Cotoin die Wirkungen derselben zum grossen Theile zu neutralisiren. Salvioli hat gezeigt, dass ein Darmstück, in welchem die künstliche Circulation unterhalten wird, nach einer Stunde ödematös zu werden beginnt, durch ein flüssiges Transsudat anschwillt und überhaupt nur einige Stunden am Leben erhalten werden kann. Später finden sich an ihm vielfache krankhafte Veränderungen vor: die Schleimhaut erscheint in Fetzen abgelöst, mit Ekchymosen übersäet. Nun zeigte es sich, dass bei der Circulation cotoinhaltigen Blutes diese Veränderungen sich erst später einstellen, weniger ausgesprochen sind, oder gar völlig ausbleiben. Die im Blute circulirende Cotoinlösung besässe demnach die Fähigkeit, die Vitalität des Darmes zu erhalten.

Um diese sehr bemerkenswerthe Eigenschaft ausser Zweifel zu stellen, wurden einige vergleichende Versuche angestellt. Anstatt in demselben Darmstücke hintereinander normales und cotoinhaltiges Blut circuliren zu lassen, wurde das Darmstück durch eine in der Mitte angelegte Ligatur in zwei Portionen getheilt, die Hauptarterie und Hauptvene jeder Portion abpräparirt und dann unter sonst gleichen Bedingungen in der einen Portion normales, in der anderen cotoinhaltiges Blut circuliren lassen. Auf solche Weise liess sich aufs Unzweifelhafteste feststellen, dass das Cotoin die Alterationen der Darmschleimhaut, die Blutaustritte und die Transsudationen von Flüssigkeit hindert.

Auch in den Nieren steigt die Menge circulirenden Blutes, wenn man darin cotoinhaltiges Blut einleitet.

Eine andere Reihe von Versuchen wurde am lebenden Thiere angestellt, um ausser Zweifel zu stellen, dass auch hier die gleichen Wirkungen zu Stande kommen.

Spritzt man einem Thiere in die Jugularis 10—15 Ctgrm. in alkalihaltigem Wasser gelösten Cotoins ein und eröffnet man hierauf mit allen nöthigen Cautelen die Bauchhöhle, so findet man den Darm hyperämisch. Es handelt sich hier um active Hyperämie. Die Arterien sind erweitert, die Darmwandungen geröthet, reichlich mit schimmerndem Blute injicirt; die Venen blutreicher und mit minder schwarzem Blute angefüllt als gewöhnlich. Wird gleichzeitig die blossgelegte Submaxillardrüse beobachtet, so bemerkt man an derselben keine Aenderung der Circulationsverhältnisse. — Die Temperatur der Bauchhöhle erfährt in Folge der Darreichung von Cotoin eine Steigerung. — Bei einer kleinen Hündin wurde ein kleiner Einschnitt in die Bauchwandungen gemacht und durch denselben eine Thermometerkugel eingeschoben. Die Temperatur betrug 38,7 ° C.

Hierauf wurden 15 Ctgrm. Cotoin in alkalisch-wässeriger Lösung in die Jugularis injicirt. Die Temperatur sank zuerst, in Folge der durch die Injection veranlassten Circulations- und Respirationsstörungen auf 37,9 ° C.; doch nach und nach stieg dieselbe und erreichte 39,4 ° C. — Bei einer anderen Hündin betrug anfänglich die Rectaltemperatur 39,5 ° C. Nach der ohne Fesseln des Thieres ausgeführten Injection von Cotoin in die Jugularis sank dieselbe zuerst, erhob sich aber alsdann binnen 20 Minuten bis auf 40 ° C. — Wird das Cotoin per os eingeführt, so ist die Wirkung zwar nicht constant, doch in vielen Fällen haben wir auch dann eine Steigerung der Rectaltemperatur um einen halben Grad beobachtet. Die mehr oder minder geschwinde Resorption übt auf diese Wirkung einigen Einfluss aus.

Durch diese Thatsachen wird festgestellt, dass das Cotoin eine active Erweiterung der Abdominalgefässe hervorbringt. Von keinem anderen Stoffe ist bisher eine derartige Wirkung auf die Gefässe der Bauchhöhle und ein ähnlicher Einfluss auf den Darm bekannt. Salvioli fand, dass bei der künstlichen Circulation auch die Opiumtinctur die Menge des durch den Darm strömenden Blutes vermehrt. Ebenso wissen wir aus den Versuchen von Mosso, dass das Chloral eine ähnliche Wirkung auf die Nierengefässe ausübt. Auch diese Substanzen bewirken also eine Erweiterung der Bauchgefässe, aber die Erweiterung ist hier paralytisch und nicht activ; sie hängt von einer Lähmung der Gefässe ab. In der That ist es bekannt, dass Opiumtinctur und Chloral den Blutdruck herabsetzen; ja, nach einiger Zeit bringen diese Stoffe einen Stillstand der Circulation durch Verschluss der Capillargefässe hervor.

Es wird nicht befremden und wird keineswegs als ein Widerspruch erscheinen, dass das Cotoin die active Erweiterung der Bauchgefässe und nicht eben anderer Gefässbezirke bewirkt. Denn wir wissen heutzutage, dass zwischen den verschiedenen Gefässterritorien gegenseitige Unabhängigkeit und Antagonismus besteht. Mosso hat bereits auf das ungleiche Verhalten verschiedener Gefässe aufmerksam gemacht. Ich selbst habe dargethan[1]), dass das Atropin in bestimmten Gaben die peripherischen Gefässe erweitert und die Hirngefässe verengt und dass beide Wirkungen central und von einander unabhängig sind.

Das Paracotoin übt dieselben physiologischen Wirkungen aus

1) Dieses Archiv. Bd. XV.

wie das Cotoin, aber weniger ausgesprochen. Die durch dasselbe hervorgebrachte active Erweiterung der Bauchgefässe ist geringfügiger.

II. Therapeutische Wirkung.

Cotorinde und Cotoin. Die Cotorinde scheint an den Orten, wo der betreffende Baum einheimisch ist, als Volksmittel gegen Diarrhoe benutzt und sehr geschätzt zu werden. Erst nach Jahren hat dieselbe die Aufmerksamkeit der Aerzte auf sich gezogen, und sind seitdem verschiedene Präparate davon als heilsam bei der Diarrhoe erklärt worden. Die ersten therapeutischen Versuche darüber rühren von Prof. v. Gietl[1]) in München her. Derselbe behandelte mit dem Pulver der Cotorinde und mit Cototinctur 16 Durchfallkranke und erzielte 15 Heilungen. Parsons[2]) wandte mit Erfolg die Cototinctur bei Kinderdurchfällen an. Fronmüller[3]) versuchte dieses Präparat in 85 Fällen von Diarrhoe. In 50 Fällen wurde vollständige Heilung erzielt, in 26 Besserung; in 9 Fällen blieb das Mittel unwirksam. Jeo[4]) fand das Cotoextract fast immer wirksam bei den Durchfällen Schwindsüchtiger, auch dort wo Tannin, Ipecacuanha, Bismuth wirkungslos geblieben waren. Dr. Rohrer[5]) in Zürich theilt sehr erfolgreiche Versuche mit, die in 180 Fällen mit der Cotorinde, der Cototinctur und zuweilen mit dem Cotoin angestellt wurden. Darunter betrafen 162 Fälle Diarrhoe, 15 Fälle Abdominaltyphus, 3 Fälle Hyperhydrose. Er rühmt sehr die Wirkung des Mittels bei Kinderdurchfällen, wo er 10—30 Tropfen Cototinctur verabfolgte.

Burckart (a. a. O.) war der Erste, der das reine Cotoin in Anwendung zog. Er verordnete es in folgender Formel: Cotoin 0,05—0,08 in 120 destill. Wasser, 30 Syrup, 10 Tropfen Weingeist. Stündlich einen Esslöffel voll. Die Zahl der behandelten Fälle betrug 11 und wurde vollständiger Erfolg erzielt. Fronmüller (a. a. O.) wandte Cotoin und Paracotoin in 18 Fällen von Diarrhoe an: 9 mal mit vollkommenem Erfolge, 6 mal mit theilweisem Nutzen, 2 mal ohne Erfolg. Přibram behandelte in der Prager Poliklinik folgende Fälle mit Cotoin:

A. Darmkatarrh bei Kindern von 1—12 Jahren, 162 an der Zahl;

---

1) Versuche über die medicinische Wirksamkeit der Cotorinde. Archiv der Pharmacie. 1875.

2) New-York Med. Record. XIV. 1878.

3) Cotorinde, Cotoin, Paracotoin. Allg. med. Centralzeitung. 1878. S. 55.

4) Cotobark in the diarrhoea of phtisis. Practitioner. Oct. 1879. p. 256.

5) Schweiz. Corr. Bd. XI. S. 723. 1881 und Schmidt's Jahrbücher. 1882.

davon geheilt 143, ohne Erfolg behandelt 5, gestorben 4; die übrigen wurden nicht bis zu Ende beobachtet.

B. Rhachitis mit Diarrhoe bei Kindern von 1—12 Jahren. Zahl der Fälle 301. Geheilt 221, gestorben 41, wovon 14 an Diarrhoe, andere wegen verschiedener Complicationen.

C. Darmkatarrh bei Erwachsenen: 22 Fälle mit 15 Heilungen.

D. Durchfälle bei Schwindsüchtigen: 9 Fälle mit 6 Heilungen.

In 349 Fällen von Genesung hatte der Durchfall vor Beginn der Behandlung 1 Tag bis 2 Jahre gedauert; die Dauer der Cur war von 3—9 Tagen.

Meine Beobachtungen über die therapeutische Wirkung des Cotoins sind ziemlich zahlreich.

A. Diarrhoe der Irren.

Zuerst wandte ich das Cotoin bei den Durchfällen an, welche die verschiedenen Stadien und Formen des Irreseins begleiten. Wie hartnäckig solche Durchfälle zu sein pflegen, ist wohl bekannt. Ich erzielte hier gute Erfolge, sowohl bei Diarrhöen frischen Datums als bei veralteten. Bei der Diarrhoe in Begleitung vorgeschrittenen paralytischen Blödsinns wurden meine Versuche von keinem Erfolge gekrönt. Doch ergab hier die Autopsie Darmgeschwüre und andere schwere anatomische Störungen des Darms. Bemerkenswerth sind zwei Beobachtungen, wo das Cotoin zuerst Heilung hervorbrachte, nach einigen Monaten aber, als der Durchfall sich wieder einstellte, sich wenig wirksam erwies, so wie auch andere Mittel im Stiche liessen. Nach dem bald hierauf erfolgten Tode ergab die Autopsie Verschwärungen des Darms.

B. Chronischer Darmkatarrh.

Bei der atonischen Form des chronischen Darmkatarrhs gibt das Cotoin die besten Resultate. In einigen Fällen, wo die Durchfälle sehr reichlich und zahlreich sind, genügen wenige Tage der Behandlung, um sie gänzlich aufhören zu lassen. — Bei den Durchfällen der Säufer wurde keine günstige Wirkung erzielt, und ebensowenig bei Behinderung des Pfortaderkreislaufs, wie etwa bei Cirrhose der Leber.

C. Durchfälle der Phthisiker.

Wie wir oben sahen, haben bereits mehrere Autoren das Cotoin bei den Durchfällen Schwindsüchtiger sehr erspriesslich gefunden. Ich kann diese Beobachtungen völlig bestätigen. Hartnäckige Durchfälle bei ausgesprochener Phthisis, die allen therapeutischen Mitteln

getrotzt hatten, wichen dem Cotoin. Indessen darf man keineswegs behaupten, dass dieses Mittel in allen Fällen nütze, geschweige denn, dass es in allen Heilung hervorbringe.

Bei sehr vorgeschrittener Phthisis und wo sich Darmgeschwüre gebildet haben, bleibt es natürlich wirkungslos. In einzelnen Fällen jedoch ist es entschieden lebensrettend und mag als Beleg dafür folgendes Beispiel dienen.

Ein 9jähriger Knabe war in Behandlung bei Dr. Michelini wegen Tumor albus am rechten Ellbogen. Abzehrung, Hüsteln, Anzeichen von Lungenscrophulose. Seit einem Jahre litt der kleine Patient an Durchfall, der bald mehr bald minder heftig auftrat. Am 22. Juli 1882 wurde die totale Resection des rechten Ellbogens ausgeführt. Am Tage nach der Operation steigerte sich der Durchfall bis zu 12 Ausleerungen am Tage. Obgleich sich der Appetit gut erhielt, wuchs die Abzehrung immer mehr und erreichte den äussersten Grad. Gegen den Durchfall waren sowohl früher als in dieser Periode Höllenstein, Laudanum, Opium mit Wismuth, Tannin, Salzsäurelimonade, Abkochung der Colombowurzel mit Opium erfolglos angewandt worden. Die Ausleerungen häuften sich bis auf 20 des Tages. Am 7. August wurden 0,40 Cotoin in Pulverform, auf 4 Gaben vertheilt, verabfolgt. Nach 2 Tagen sank die Zahl der Ausleerungen auf 6 und nach 5 Tagen hörte der Durchfall gänzlich auf. Der Knabe erholte sich nach und nach und genas.

D. Durchfälle bei Pellagra.

Einige Beobachtungen über die Wirkung des Cotoins bei den Durchfällen Pellagröser werden mir von lombardischen Aerzten mitgetheilt. Die Diarrhoe bildet bei der Pellagra eine häufige, oft hartnäckige und zum Tode führende Begleitserscheinung. In einigen Fällen, wo der Durchfall allen anderen Mitteln getrotzt hatte, brachte das Cotoin Genesung zu Stande. Wahrscheinlich wird dieses Mittel, im Verein mit zweckmässiger Diät und hohen Gaben Magisterium Bismuthi, die hartnäckigsten Fälle zu bekämpfen im Stande sein. Es unterliegt keinem Zweifel, dass hier der Durchfall auf der darniederliegenden Ernährung des Darms beruht, der oft atrophisch gefunden wird. Unter solchen Umständen kann schwerlich ein anderes Mittel eine passendere Anzeige finden, als eben das Cotoin, welches die Darmgefässe erweitert und die Ernährung des Darms fördern muss.

E. Durchfälle der Kinder.

Die zahlreichen Beobachtungen von Přibram und von Rohrer stellen den Nutzen der Cotoinpräparate bei den Kinderdurchfällen ausser Zweifel. Namentlich bei den hartnäckigen Durchfällen rhachitischer, abgezehrter Kinder kann das Cotoin mit Nutzen angewandt werden.

Fasse ich meine Beobachtungen in Kürze zusammen, so ergibt sich, dass das Cotoin seine Anzeige findet bei den Durchfällen, welche die verschiedenen Stadien und Formen der Geisteskrankheiten begleiten, beim chronischen Darmkatarrh, bei den Durchfällen kachektischer und marantischer Subjecte, bei denen der Pellagrösen, der Schwindsüchtigen, der rhachitischen Kinder. Doch sage ich eben nur, dass in solchen Fällen das Cotoin angezeigt ist, nicht aber, dass es jedesmal die Heilung zu Stande bringe. In den bisher von mir secirten Fällen, in welchen das Cotoin im Stiche liess (4 Fälle), fand ich immer Darmgeschwüre vor. Eine Contraindication gegen den Gebrauch des Cotoins besteht dort, wo hyperämische Zustände des Darms und Neigung zu Darmblutungen obwalten.

Was die Anwendungsweise des Cotoins anlangt, so muss ich bemerken, dass hohe Gaben (15—20 Ctgrm. p. d.) den Vorzug verdienen vor den kleinen. Dieser Umstand ist von hohem Belange, namentlich bei der Behandlung der Kinderdurchfälle. Ich pflege das Mittel in folgenden Formen zu verordnen: 1. als Pulver in Oblate eingehüllt oder in Emulsion mit einem schleimigen Vehikel; 2. in Lösung, nach der Formel: Cotoin 0,40, doppelt-kohlensaures Natron 1,0, Wasser 100,0, Glycerin 20,0, erwärmen. Die Lösung ist zwar nicht vollständig, aber doch ist sie es nahezu.

Ausser bei Diarrhoe hat das Cotoin auch noch anderweitige therapeutische Anwendungen gefunden. Fronmüller sah Nutzen davon bei den colliquativen Schweissen Schwindsüchtiger. Ich versuchte es bei der Ruhr, doch ohne Erfolg.

Paracotorinde und Paracotoin. Ueber diese Stoffe liegen keine zahlreichen therapeutischen Beobachtungen vor. Die Paracotorinde und die gleichnamige Tinctur haben sich wenig wirksam erwiesen, vermuthlich wegen ihres geringen Gehalts an Paracotoin.

Auch das reine Paracotoin ist zuerst von Burckart[1]) in Anwendung gezogen worden. Er verordnete dasselbe in Pulverform, in der Gabe von 0,1—0,2 alle 2—3 Stunden. Er behandelte damit 24 Fälle acuten Darmkatarrhs bei Erwachsenen nach Erkältungen oder Diätfehlern. In 22 Fällen wurde Heilung erzielt, in den 2 übrigen blieb das Mittel ohne Wirkung. Bei 3 Phthisikern mit hartnäckiger Diarrhoe, gegen welche verschiedene Mittel erfolglos geblieben waren, wurde Paracotoin gereicht, und in allen drei Fällen mit dem glänzendsten Erfolge. Auch in drei Fällen von chronischem Darmkatarrh wurde durch die Anwendung dieses Mittels Heilung erzielt.

1) Cotorinde u. ihre wirksamen Bestandtheile. Berl. kl. Wochenschr. 1877. No. 20.

Baetz[1]) berichtet über 5 Fälle von Cholera, welche erfolgreich mit Paracotoin behandelt wurden.

Ich behandelte damit 12 Fälle von Diarrhoe bei Geisteskranken. In 5 Fällen dauerte der Durchfall seit einer Woche und wurde nach wenigen Tagen des Gebrauches von Paracotoin völlige Heilung erzielt. Einen ähnlichen Erfolg hatte die Anwendung dieses Mittels in einem Falle, wo recurrirende Diarrhoe seit 18 Monaten dauerte, sowie in einem anderen nach 1jährigem und in einem dritten nach 3monatlichem Bestande des Darmleidens. Es waren vorher viele andere Arzneien ohne Erfolg versucht worden. In 4 Fällen chronischer, seit 1—3 Jahren dauernder Diarrhoe blieb das Paracotoin wirkungslos.

Augenblickliche Heilung sah ich in einem Falle acuten, nach Erkältung entstandenen Darmkatarrhs. Bei einem Phthisiker liess sich anfänglich der Durchfall durch Paracotoin bekämpfen; später aber versagte das Mittel seine Wirkung. Die Leichenöffnung ergab Darmgeschwüre.

Im Ganzen also findet das Paracotoin ähnliche Anzeigen wie das Cotoin, steht aber demselben an Wirksamkeit nach.

Suchen wir uns nun über die Wirkungsweise dieser Stoffe, namentlich bei der Diarrhoe, Rechenschaft abzugeben.

Dazu sollten wir aber vor Allem die Pathogenese des Durchfalles genau kennen, was leider bisher nicht der Fall ist. Nach Burckart wirkt das Cotoin weder wie die Adstringentia, noch wie die Narcotica; auch wirkt es nicht antiseptisch, da es die Zersetzung des Harns nicht hindert. Er stellt das Cotoin unter die Acria und glaubt, dass dasselbe die Hemmungsnerven des Darms erregt. — Přibram führt dagegen die therapeutische Wirkung des Cotoins eben auf sein fäulnisswidriges und antimykotisches Vermögen zurück. — Nach meinen Erfahrungen wirkt das Cotoin sicher nicht durch Mässigung der peristaltischen Bewegung des Darms, da es bei gesunden Menschen keinen Einfluss auf die Darmbewegungen ausübt und keine Verzögerung des Stuhlganges bewirkt. Auch ist es nicht nach Art der sogenannten Adstringentien thätig, da es weder die chemischen Eigenschaften dieser Stoffe besitzt, noch die Wirkungen derselben hervorbringt. Ferner sahen wir oben, in welchem Maasse dem Cotoin ein fäulnisswidriges Vermögen zugeschrieben werden kann; und wenn schon dieses Maass überhaupt nur ein geringes ist, so kann das antiseptische Vermögen des Cotoins noch um so weniger

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1878. S. 482.

bei seiner therapeutischen Wirkung in Betracht kommen als letztere auch bei der Darreichung in Form von Klystieren nicht ausbleibt, mithin keineswegs die Anwesenheit des Cotoins im Dünndarme erheischt, sondern nur die Resorption desselben erfordert.

Wir haben dagegen nachgewiesen, dass das Cotoin eine active Erweiterung der Darmgefässe hervorbringt. Dadurch fördert es die Ernährung und den Wiederersatz der Darmschleimhaut und begünstigt die Resorption. Mir scheint, dass bei dem Durchfalle die gestörte Resorption oft eine wichtige Rolle spiele. Solches ist namentlich in jenen Fällen von Diarrhoe anzunehmen, wo sich in den Stühlen ziemlich verdaute Nahrungsstoffe vorfinden und wo die Darmperistaltik nicht beschleunigt ist. Die Cotoinpräparate besitzen eine eigenthümliche Wirkung auf die Epithelien, modificiren die physiologischen Leistungen derselben und fördern ihre Ernährung durch Erweiterung der Bauchgefässe. Die Darmresorption wird nicht einfach durch chemisch-physikalische Gesetze beherrscht, sondern die physiologische Thätigkeit der Epithelien spielt dabei, wie Hoppe-Seyler mit Recht hervorhebt, eine sehr grosse Rolle. Wo die Epithelien nicht functioniren, da ist die Resorption alterirt, die Stoffe bleiben grossentheils im Darm zurück und werden mit den diarrhoischen Stühlen entleert. Das ganze Darmrohr kann mit einer Drüse verglichen werden, deren Epithel das Material aus dem Darminhalt schöpft, d. h. die verdauten Nahrungsstoffe an sich zieht, um sie in den Circulationsstrom überzuführen. Beim Darmkatarrh wird das Epithel in grosser Menge abgestossen, und die entblösste Schleimhaut kann nun das aus dem Blute stammende Material wie ein Filter durchgehen lassen. Die klinische Erfahrung lehrt, dass es Diarrhöen gibt, welche von der Herabsetzung der Ernährung herrühren. Nach Allem, was von den physiologischen Wirkungen der Arzneien bekannt ist, erscheint keines unter solchen Umständen passender, als das Cotoin.

Von besonderem Nutzen dürfte sich übrigens die Verbindung des Cotoins mit hohen Gaben Magisterium Bismuthi erweisen.

XI.

Studien über die Alkalescenz des Blutes.

Nach gemeinschaftlich mit Dr. Feitelberg ausgeführten Untersuchungen.[1])

Von

Prof. Hans Meyer.

Frühere zum Theil in Gemeinschaft mit F. Williams von mir angestellte Untersuchungen über die Giftwirkungen des Eisens[2]) und des Phosphors[3]) hatten zu der Beobachtung geführt, dass unter dem Einfluss dieser Stoffe, wie auch des Arseniks, des Platins und einiger anderen, das arterielle Blut einen ausserordentlich niedrigen Gehalt an CO_2 zeigte, obgleich die mühsame und geschwächte Respiration der vergifteten Versuchsthiere sowie auch die dunkel venöse Farbe des Blutes das Gegentheil eher hätten erwarten lassen. Als wahrscheinlichste und den Thatsachen am meisten Rechnung tragende Erklärung dieses Befundes ergab sich die Annahme, dass die Alkalescenz des Blutes herabgesetzt sei — und zwar vermuthlich durch organische, aus dem Stoffwechsel resultirende Säuren, wie die Milchsäure, die als Producte unvollständiger Oxydation aufzufassen wären.

Bevor wir daran gehen, den Beweis für die Richtigkeit dieser Hypothese beizubringen, sei es zu allgemeinerem Verständniss[4]) erlaubt, die Ueberlegungen, welche zu derselben führten, in Kürze zu entwickeln.

Der nächstliegende Gedanke war selbstverständlich der einer einfach herabgesetzten CO_2-Production, die bei zunächst gleichbleibender CO_2-Abgabe zur Verarmung des Blutes an Kohlensäure führen

1) Die Hauptresultate derselben nebst ausführlichen Versuchsprotokollen sind bereits mitgetheilt in der Inaugural-Dissertation des Herrn Feitelberg: „Ueber den Einfluss einiger Gifte auf die Alkalescenz des Blutes". Dorpat 1883.

2) Dieses Archiv. XIII. S. 70. 1880. 3) Ebenda. XIV. S. 313. 1881.

4) Luchsinger hat kürzlich in einer vorläufigen Mittheilung (Physiologische Studien. Leipzig 1882) meine Schlussfolgerungen einer Kritik unterzogen, welche, soweit es die Sache betrifft, im Folgenden ihre Erledigung finden dürfte.

müsste. Seit man begonnen hatte, die Gase des Blutes zu untersuchen, war es ja bekannt, dass das Blut unter Umständen auch ohne Zusatz von Säuren seine Kohlensäure ganz abgeben könne; die Arbeiten von Pflüger, Sertoli, Setschenow, Preyer u. A. hatten weiter auch zu zeigen gesucht, welchen Bestandtheilen des Blutes die CO_2-austreibende Kraft zugeschrieben werden müsse. Dass ferner diese CO_2-Abgabe nicht nur in dem aus dem Körper entleerten, sondern auch im lebenden Organismus circulirenden Blute statthaben könne, bewiesen die Versuche von Hering[1]) und von A. Ewald[2]), denen es gelang, durch energische Ventilation der Lungen den CO_2-Gehalt im Blute auf weniger als die Hälfte herabzusetzen. Dazu kam, dass von dem Arsenik durch Stürzwage[3]) nachgewiesen war, dass derselbe die CO_2-Ausscheidung resp. Bildung erheblich (auf ca. $^2/_3$) herabsetze; das Gleiche hatte Bauer[4]) vom Phosphor gezeigt, und in Uebereinstimmung damit sah Rosenbaum[5]) die Eigentemperatur der mit Arsenik oder mit Phosphor vergifteten Thiere sehr merklich (um 4^0—9^0) sinken.

Bei näherem Erwägen jedoch erwies sich diese Erklärung für die vorliegenden Verhältnisse als ungenügend. Da die CO_2-Abgabe vom Blut an die Lungenluft als einfacher Diffusionsvorgang direct proportional der Spannungsdifferenz der CO_2 von beiden ist, so muss bei verminderter CO_2-Zufuhr zum Blute, die unter sonst gleichen Bedingungen nicht ohne Herabsetzung ihrer Spannung denkbar ist, auch die Abgabe eine entsprechend geringere werden, der Kohlensäure-

1) Ueber die Zusammensetzung der Blutgase während der Apnoe. Dissert. Dorpat 1867.

2) Ueber die Apnoe. Diss. Bonn 1873.

3) De acidi arsenicosi ad corpus vivum effectu. Diss. Dorpat 1859.

4) Zeitschrift f. Biologie. VII. S. 78.

5) Untersuchungen über den Kohlehydratbestand u. s. w. Diss. Dorpat 1879. (Vgl. auch Erler, Ueber den Zusammenhang von Eigenwärme und CO_2-Bildung. Diss. Königsberg 1875. Refer. in Med. Centralbl. 1876. S. 230.)

Diese Thatsachen scheinen Luchsinger entgangen zu sein. Es ist übrigens in Bezug auf seine Bemerkung über mangelnde Temperaturbeobachtungen, kaum nöthig daran zu erinnern, dass — da die Eigenwärme eine Function zweier Variabeln, der Production und der Abgabe, ist, die ihrerseits selbst von sehr vielen verschiedenen, zum Theil unbekannten Factoren bedingt sind — die einfache Temperaturmessung ohne specielle physiologische Analyse von nur untergeordnetem Werthe ist; dies zeigen unter Anderem die wenig fruchtbaren Theorien über das Fieber, über Chininwirkung u. s. w. Auch lässt sich aus der etwa constatirten Wärmeproduction keineswegs auf die Grösse der Oxydationen bezw. CO_2-Bildung schliessen, noch auch umgekehrt, da Wärmebildung im Organismus ohne Oxydation und ohne CO_2-Bildung, und diese ohne jene stattfinden kann.

gehalt des Blutes folglich nahezu constant bleiben, oder doch höchstens sehr allmählich und nur bis zu einem gewissen Grade abnehmen, zumal bei natürlicher Athmung, welche die Luft einsaugt und einen nur wenig ausgiebigen Gaswechsel zulässt, auch unter Voraussetzung stark verminderter CO_2-Zufuhr zu den Alveolen, die CO_2-Spannung in den letzteren nur äusserst langsam sinken kann. Dazu kommt ferner, dass, wie aus den Versuchen von Setschenow[1]), Zuntz[2]), Gaule[3]) hervorgeht, bei niedrigerem Partiardruck der CO_2 im Blute relativ mehr derselben chemisch gebunden ist, als bei höherem, und ebenso bei niedriger Temperatur mehr als bei höherer.

In gleichem Sinne endlich wirkt die bekannte, wenn auch noch keineswegs in ihren Ursachen erkannte automatische Regulation der Athmungstiefe und Frequenz, welche bei verminderter Kohlensäurebildung und entsprechendem Sauerstoffverbrauch ebenfalls herabgesetzt werden, wie es im Schlaf und besonders bei winterschlafenden Thieren der Fall ist; möglicherweise ist hierbei die geringe Kohlensäurespannung direct die Ursache von der schwächeren Erregung des Respirationscentrums.

Es sind danach zweifellos im thierischen Organismus physikalische und chemische Einrichtungen getroffen, welche eine Verminderung der normalen Blutkohlensäure erschweren oder gar für gewöhnlich unmöglich machen, was jedenfalls auf die grosse, wenn auch noch nicht zu präcisirende Bedeutung derselben für die Lebensprocesse hindeutet. — Den schlagendsten Beweis für die Begierde, gleichsam mit welcher das Blut die seiner Alkalescenz entsprechende CO_2 festzuhalten bestrebt ist, liefern gerade jene oben erwähnten Ewald'schen Versuche über Apnoe, nach deren Aufhören nämlich und dem Beginne normaler Athmung das kohlensäurearme Blut sich alsbald wieder mit CO_2 anreicherte, obgleich die CO_2-Production in den Geweben nicht gesteigert, vielleicht sogar infolge der Abkühlung durch künstliche Respiration und Fesselung herabgesetzt war.[4]) Dementsprechend fanden auch Mathieu und Urbain[5]) bei abgekühlten Thieren den Gesammtkohlensäuregehalt des arteriellen Blutes nicht vermindert, sondern normal oder sogar erhöht: „Un fait à signaler, lorsque le refroidissement du corps d'un animal est poussé à l'extrême (nämlich 30^{0}—20^{0} C.), c'est la quantité

1) Mém. de l'Acad. de St. Pétersb. XXVI. 13. 9 u. 10. 1879.

2) Die Gase des Blutes. Hermann's Handb. IV. 2. S. 67 u. 68. Versuche aus dem Jahre 1868.

3) Arch. f. Physiologie. 1878. S. 478.

4) Vgl. Erler a. a. O. 5) Compt. r. 1872. I. p. 190 ff.

d'acide carbonique qui reste en dissolution dans son sang artériel. Cette quantité s'élève à plus de 60 pour 100" (= 46 pCt. bei 1 M.).

Umgekehrt fanden sie bei starker Erwärmung, vielleicht auch unter dem Einfluss der forcirten Respiration, die CO_2-Menge im Blute herabgesetzt, fügen aber hinzu, dass nach kurzer Dauer bereits die CO_2 zur Norm zurückkehrt.[1]) Blutgasanalysen bei winterschlafenden Thieren liegen nicht vor; es ist zu vermuthen, dass auch sie keine wesentliche Aenderung des Kohlensäuregehalts, jedenfalls keine Verminderung desselben ergeben würden.

Wenn aus all diesen Erwägungen und Thatsachen nun mit Sicherheit hervorzugehen schien, dass Herabsetzung der Kohlensäureproduction nicht schlechthin zur Kohlensäurearmuth des Blutes führen könne, das letztere mithin anders, und zwar am wahrscheinlichsten durch Alkalescenzabnahme des Blutes erklärt werden müsse, so fand dieser Schluss noch eine Stütze in folgender von ganz anderer Seite her gewonnenen Ueberlegung: Da die CO_2 nicht direct aus dem lebenden Gewebsprotoplasma und wahrscheinlich auch nicht direct aus Fetten und Kohlehydraten hervorgeht, ihrer Bildung vielmehr mancherlei Zwischenproducte der Spaltung und Oxydation, gewissermaassen Vorstufen der CO_2, vorausgehen werden, so müssen bei verringerter CO_2-Production, wie sie für die Arsenik- und Phosphorvergiftung nachgewiesen worden, entweder die Vorstufen in vermehrter Menge auftreten, oder auch die Bildung der letzteren, d. h. also die Umsetzungen und Spaltungen überhaupt im Organismus vermindert sein. Die zweite Möglichkeit, die z. B. im Winterschlaf der Thiere statthat, war aber für die As- und P-Vergiftung ausgeschlossen, da wir aus zahlreichen und exacten Versuchen wissen, dass diese Agentien die Zersetzung des Eiweisses[2]) und der Kohlehydrate[3]) im Organismus mächtig steigern. Somit musste an die erstere Annahme, nämlich an die Vermehrung der Kohlensäurevorstufen gedacht werden, als welche nach sonstigen chemischen Analogieen organische Säuren, insbesondere auch die Milchsäure, zu supponiren wären,

1) l. c. „Mais on doit remarquer, que l'acide carbonique dont la formation est le résultat ultime des oxydations organiques ne se rencontre en proportion anormale dans le sang qu'une heure ou deux après l'élévation artificielle de la température du corps. A ce moment la réaction acide que présente le tissu musculaire surchauffé a fait place à la réaction alcaline ordinaire."

2) J. Storch, Die acute Phosphorvergiftung. Kopenhagen 1865. — Bauer, Zeitschr. f. Biol. VII. 63. — Gähtgens, Med. Centralbl. 1875 u. 1876. — Kossel, Dieses Archiv. V. 128.

3) Vgl. Rosenbaum a. a. O.

die dann ihrerseits den Alkalescenzgrad und den Kohlensäuregehalt des Blutes herabsetzen würden.

Der Beweis für die vorgetragene Hypothese liesse sich auf zwei Wegen führen: erstlich durch directe Bestimmung der Blutalkalescenz vor und nach der Vergiftung der Thiere; zweitens durch den Nachweis grösserer Mengen von organischen Säuren im Blute, die sonst nicht oder nur in Spuren in demselben angetroffen werden.

In Bezug auf den ersteren Weg bemerke ich Folgendes: Jede quantitative Bestimmung setzt zuallererst voraus, dass man von der zu bestimmenden Grösse einen qualitativ deutlichen Begriff habe. Das scheint aber bei den bisherigen Bestimmungen der Blutalkalescenz nicht der Fall gewesen zu sein. Man hat dieselbe mehrfach durch Titration mit Säure und entsprechende Reaction auf Lackmus zu messen gesucht; ich habe schon einmal auf das Unstatthafte dieser Methode und die unverwerthbaren Resultate derselben hingewiesen.[1]) Dass man Lackmus oder einen ähnlichen Farbstoff als Indicator bei einem Gemenge von Säuren und Basen benutzen kann, deren charakteristisches Verhalten zu dem Farbstoff festgestellt ist, ist selbstverständlich. Aber es ist ebenso selbstverständlich, dass weder alle, noch auch allein die Körper, welche Lackmus bläuen oder röthen, als Basen resp. Säuren aufgefasst werden dürfen: Säureamide, wie der Harnstoff, Amidosäuren, Alkohole (Glycerin u. s. w.) und zahlreiche andere Körper, die gar nicht oder nur äusserst schwach auf Lackmus reagiren, sind trotzdem als basische oder saure Körper, die meisten Metallsalze saurer Reaction als neutrale Verbindungen zu betrachten. — Säuren, die wie die Milchsäure ausser in der Carboxylgruppe auch noch in einer Alkoholgruppe ein vertretbares H-Atom besitzen, zeigen nur einen Theil ihrer Sättigungscapacität durch die Reaction auf Lackmus an; hoch constituirte Fettsäuren und aromatische Säuren, die in Wasser kaum oder gar nicht löslich sind, können diesem, wenn sie bei der Titration mit HCl aus ihren Verbindungen frei gemacht werden, keine entsprechend saure Reaction ertheilen. Vollends gar das Blut, ein Gemisch von zahlreichen, in ihrem sauren und basischen Verhalten grösstentheils ganz unbekannten Substanzen, deren einige als Eiweisskörper, Amidosäuren, Lecithin u. s. w. sogar amphotere Verwandtschaft zeigen, mit HCl und Lackmus titriren zu wollen, erscheint gänzlich verfehlt, auch abgesehen von den kaum überwindlichen Schwierigkeiten, welche die Zähigkeit des Blutes,

1) Dieses Archiv. XIV. S. 336. 1881.

die rothe Farbe und die entweichende CO_2 für den scharf erkennbaren Eintritt der Endreaction darbieten. Man könnte allenfalls daran denken, durch die Titration zwar an sich unrichtige, bei Aenderungen der Blutalkalescenz jedoch miteinander vergleichbare Resultate zu erhalten; das wäre aber nur unter der ganz unzulässigen Voraussetzung möglich, dass die Grösse des gegen Lackmus indifferenten Säuren- und Basenantheils dabei keine Aenderung erlitten habe, mithin als constanter Fehler betrachtet werden könne.

Ueberhaupt ist die Anwendung des bekanntlich in Zusammensetzung und Reaction keineswegs stets gleichen Gemenges der Lackmusfarbstoffe zum Indicator für die unbekannte Alkalescenz einer Flüssigkeit ganz willkürlich. Nimmt man andere Indicatoren, wie Tropaeolin, Corallin, Phenolphthaleïn u. s. w., so erhält man ganz verschiedene Grössen[1]), ja dieselben hängen sogar von der absoluten Menge des angewandten Farbstoffes ab: wenig Lackmus, das durch schwache Säuren geröthet ist, wird durch weiteren Zusatz desselben Farbstoffes wieder violett u. s. w.

Die empirische Alkalescenz einer Flüssigkeit ist daher keine absolute Grösse, sondern eine Function des zur Bestimmung angewandten Indicators. Die richtige Wahl des letzteren wird im gegebenen Falle bedingt sein müssen von der speciellen und begrenzten Bedeutung, welche die „Alkalescenz" für die zu lösende Frage hat. Nun ist es für die physiologische Alkalescenz des Blutes zweifellos ganz gleichgültig, wie dasselbe auf Lackmus u. dgl. reagirt. Wir haben leider überhaupt von der Bedeutung der Blut- und Gewebsalkalescenz nur sehr unpräcise Vorstellungen; nach sontigen chemischen Erfahrungen glauben wir, dass die Anwesenheit von Alkalicarbonaten und Phosphaten auch im thierischen Organismus einen bestimmenden Einfluss auf die Intensität und den Ablauf gewisser chemischen Processe, auf Oxydationen und Spaltungen habe. Aus Walter's[2]) Versuchen geht ferner hervor, dass sie auch für die vitalen Vorgänge im Nervensystem von grosser Bedeutung sind. Doch wissen wir einstweilen nichts darüber,

1) Vgl. Maly, Ueber das Basensäureverhältniss im Blutserum u. s. w. Wien. Sitzungsber. d. Akad. d. W. LXXXV. III. 1882. S. 314 ff., worin M. unter Anderem nach Elimination der auf Pigmente abnorm reagirenden Phosphate und Carbonate durch Titration experimentell beweist, was a priori als selbstverständlich angenommen werden muss, dass das freie CO_2 enthaltende Blut eine theoretisch saure Flüssigkeit ist; die von mir oben angeführten, gegen Pigmente indifferenten Componenten der Alkalescenz sind dabei zunächst unberücksichtigt geblieben.

2) Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus. Diss. Dorpat 1877 und dieses Archiv. VII.

inwieweit sich auch die amphoteren Albuminate, die Alkalisalze der Amidosäuren u. s. w. an diesen merkwürdigen und noch völlig räthselhaften Wirkungen betheiligen.

Wir kennen nur eine genau definirbare, messbare und zweifellos hervorragend wichtige Function der Blutalkalescenz, nämlich die Bindung der Kohlensäure. Demnach scheint mir, bevor wir nicht exactere Daten über Grösse und Bedeutung der verschiedenartigen Componenten der Blutalkalescenz besitzen, als einzig brauchbarer Maassstab und Indicator derselben die CO_2, und zwar die gebundene CO_2 des Blutes betrachtet werden zu müssen.

Nun ist aber bekanntlich die Menge gebundener CO_2 nicht nur abhängig von der Menge bindender Substanzen im Blute, sondern auch von der Temperatur und von dem Partiardruck der CO_2 in demselben.[1]) Sie muss sich also, wenn t die Temperatur und p den Partiardruck der Kohlensäure für 1 M. Druck bezeichnet, darstellen lassen als

$$s = \sigma(1 + \varphi[p, t])$$

oder nach Potenzen von p und t entwickelt innerhalb physiologischer Grenzen

$$s = \sigma(1 + p[a + b \cdot t + c \cdot t^2] + p^2[d + e \cdot t + f \cdot t^2]),$$

wo a bis f zu bestimmende allgemeine Blutconstanten sind. Addirt man dazu die in der Blutflüssigkeit einfach absorbirte, allein von p und t abhängige Menge $CO_2 = p\ (g + h \cdot t + i \cdot t^2)$[2]), so erhält man als Gesammtkohlensäure des Blutes S für den Druck p und Temperatur t

$$S = p(g + h \cdot t + i \cdot t^2) + \sigma(1 + p[a + b \cdot t + c \cdot t^2] + p^2[d + e \cdot t + f \cdot t^2])$$

Durch eine genügende Anzahl von Bestimmungen der Gesammtkohlensäure S bei wechselnder Spannung p und Temperatur t an demselben lebenden Blute mittelst Aërotonometer, bezugsweise Lungenkatheter und Gaspumpe, durch entsprechende Vergleichung des venösen und arteriellen Blutes würden sich die Constanten a bis i für eine Blutart feststellen lassen, in jedem einzelnen Falle dann aus einmaliger Messung von S und p sich die Grösse $\sigma\ (1 + \varphi[p, t])$ und daraus die empirische Alkalescenz des Blutes ergeben.[3]) Die

---

1) Vgl. hierüber die ausführliche und klare Darstellung in Zuntz, Blutgase u. s. w. Hermann's Handb. IV. 2. S. 20. 71.

2) Die Grösse $g + ht + it^2$, d. h. den physikalischen Absorptionscoëfficienten hat Zuntz (a. a. O. S. 15, Beiträge z. Phys. d. Blutes. S. 39) für $t = 0°$ bei angesäuertem Blute zu bestimmen gesucht.

3) Dieselbe liesse sich allenfalls unter Berücksichtigung der Dissociationsconstanten des kohlensauren Natrons in Na_2O-Einheiten ausdrücken. Die sehr

Untersuchung würde sich wesentlich vereinfachen, wenn die Temperatur, als in engen Grenzen (33⁰—43⁰) schwankend, unberücksichtigt bleiben könnte.

Durch die Arbeiten von Strassburg, Nussbaum, Zuntz, Gaule liegt bereits vieles für die vorliegende Frage zu verwerthende Material vor. Ich gedenke ebenfalls dahin zielende methodische Versuche anzustellen. Zunächst habe ich unter Voraussetzung gleichbleibender Spannung und Temperatur die chemisch gebundene CO_2 im lebenden Blute durch Auffangen desselben in Chlorbaryumlösung, Fällen mit Alkohol und gasometrische Bestimmung der an Baryum gebundenen Kohlensäure zu messen gesucht; habe aber an der langsamen und, wie es scheint, unvollständigen chemischen Umsetzung in der zähen Blutflüssigkeit eine kaum zu überwindende Schwierigkeit gefunden.

Die zweite Art, die Alkalescenzverminderung des Blutes durch die Auffindung von abnormen Säuren in demselben zu beweisen, ist zwar nicht streng; denn mit der gesteigerten Bildung von Säuren kann auch eine solche von Alkalien, wie Ammoniak, mit einhergehen, und zum Theil findet dieser Process wenigstens bei dem Fleischfresser thatsächlich statt, wie die Beobachtungen von Walter (a. a. O.) gelehrt haben. Indess müsste das Auftreten von Säuren bei gleichzeitigem Verschwinden der CO_2 im Blute eine Alkalescenzabnahme doch in hohem Grade wahrscheinlich machen, würde an sich aber auch in verschiedener Hinsicht von so grossem Inseresse sein, dass es uns nicht unwichtig schien, das Blut von entsprechend vergifteten Thieren daraufhin zu untersuchen.

Wir haben dabei unsere Aufmerksamkeit zunächst nur auf nicht flüchtige in Aether lösliche Säuren, speciell auf Milchsäure gerichtet, nachdem wir uns zuerst durch wiederholte Untersuchungen normalen Pferde-, Kalbs- und Hundeblutes von dem Fehlen solcher Säuren überzeugt hatten; es liessen sich niemals nachweisbare Spuren derselben entdecken.

Liebig's Schüler, Enderlin[1]), suchte sie ebenfalls wiederholt vergeblich im Blute wie auch im Darmkanal von Herbivoren und von Menschen; auch im Harn gesunder Menschen konnte Liebig[2])

---

dankenswerthe methodische Ermittelung dieser Constanten hat Gaule a. a. O. S. 486 in Aussicht gestellt.

1) Ueber die milchsauren Salze im Blute. Ann. chem. Pharm. 46. S. 164. 1843. Von der Brauchbarkeit seiner Methode hatte sich Enderlin überzeugen können.

2) Ann. chem. Pharm. 62. S. 337. 1847.

niemals Milchsäure nachweisen. Dagegen scheint sie im Leichenblute und im Blute Leukämischer mitunter gefunden zu sein; auch bei forcirter Muskelanstrengung und bei Tetanus scheint Fleischmilchsäure im Blute in ziemlich reichlicher Menge vorzukommen.[1])

Zu Versuchsthieren dienten Hunde, die mit Arsenik vergiftet wurden, nachdem ihnen vorher eine genügende Quantität Blut zur Vorprüfung auf Säuren war entzogen worden. Das Blut wurde stets direct aus der Arteria carotis in siedender, concentrirter Glaubersalzlösung aufgefangen[2]), unter Zusatz weniger Tropfen HCl bis zu möglichst vollständiger feinflockiger Coagulation gekocht, colirt, filtrirt, der Rückstand mit viel heissem Wasser ausgezogen. Die auf dem Dampfbade eingeengte, von ausgeschiedenem Glaubersalz getrennte und nöthigenfalls noch einmal filtrirte klare Flüssigkeit wurde mit H_2SO_4 angesäuert und mit Aether mehrmals ausgeschüttelt, die vereinigten Aetherportionen mit wenig Wasser gewaschen, langsam verdunstet, und der Rückstand endlich auf Säuren untersucht.

1. Versuch.

Einem gesunden, 12 Kilo schweren Hunde werden ca. 100 C.-Ctm. Blut entzogen; in demselben ist keine Säure nachzuweisen.

Der Hund erhält an den 4 darauf folgenden Tagen subcutan je 0,01—0,03 arsensaures Natron. Am 4. Tage ist das Thier sichtlich krank, hat heftiges Erbrechen, verweigert die Nahrungsaufnahme u. s. w. Nachmittags aus der A. carotis s. 200 Grm. Blut zur chemischen Analyse entnommen. Abends erfolgt der Tod des Hundes.

Aus 200 Grm. Blut wurde ca. 0,1 Grm. einer syrupösen, stark sauer reagirenden Substanz gewonnen, aus welcher nach Behandeln mit Thierkohle durch Kochen mit Zinkoxyd ein krystallisirendes, schwer lösliches Zinksalz erhalten wurde. Aus viel Wasser unter Zusatz geringer Mengen Alkohol umkrystallisirt, zeigte das reine Salz die charakteristischen Formen des milchsauren Zinks.

0,0978 der wasserfreien (im Vacuum über H_2SO_4 bei 100° getrockneten) Substanz lieferte nach dem Ausfällen mit Soda in der Siedhitze und Glühen des gefällten kohlensauren Zinkoxyds

0,0328 ZnO = 33,54 pCt. ZnO

für $(C_3H_5O_3)_2$ Zn berechnet 33,33 pCt. ZnO.

Eine Krystallwasserbestimmung wurde hierbei nicht ausgeführt.

2. Versuch.

Kräftige Dogge von 18,5 Kilo Gewicht. Morgens 10 Uhr mit 0,05 Arsen vergiftet. Heftiges Erbrechen. Um 1 Uhr Aderlass aus der Carotis d. zur Gasanalyse.

1) Vgl. Spiro, Zur Physiologie der Milchsäure. Zeitschr. f. phys. Chemie. I. S. 111. 1877. Seine analytischen Daten sind leider ganz unbrauchbar.

2) Die Fällung des Blutes mit Alkohol erwies sich als nicht so zweckmässig.

Blutmenge	35,2	C.-Ctm.	
Gesammtgase	15,59	=	bei 0° und 1 M. Druck
nach Absorption der CO_2	6,16	=	
= = des O_2	0,11	=	
in 100 Vol. Blut . . .	26,7	CO_2	
	17,1	O_2	
	0,4	N_2 + Fehler.	

Es war also noch keine Aenderung der Blutgase eingetreten. Nachmittags erscheint der Hund sehr krank. Aderlass aus derselben A. carotis.

Blutmenge	33,4	C.-Ctm.
Gesammtgase	13,03	=
nach Absorption der CO_2	6,58	=
= = des O_2	1,27	=
in 100 Vol. Blut . . .	19,3	CO_2
	15,9	O_2
	3,8	N_2 + Fehler

also schon deutliche Abnahme der CO_2 im Blut. Der Hund wird verblutet.

Aus 600 Grm. Blut wurde ca. 0,8 Grm. einer syrupösen schwach gelblich gefärbten sauren Masse gewonnen, welche mit Thierkohle entfärbt und durch Kochen mit Zinkoxyd, resp. kohlensaurem Kalk theils in das Zinksalz, theils in das Kalksalz übergeführt wurde.

Aus der verdünnten wässerigen Lösung des Zinksalzes schieden sich nach 2 Tage langem Stehen starke Krusten von prismatischen und zu Stachelkugeln strahlenförmig gruppirten Krystallen aus, welche die charakteristischen Formen des milchsauren Zinks zeigten.

Die Krystalle waren in ca. 60 Theilen kalten, viel weniger heissen Wassers, gar nicht in absolutem Alkohol löslich. — Die bei 16 ° C. gesättigte 1,71 proc. Lösung des Zinksalzes ergab im Mitscherlich'schen Polarisationsapparat in 153 Mm. langer Röhre keine Circumpolarisation; fleischmilchsaures Zink hätte unter gleichen Bedingungen eine Drehung α_D von $(-8{,}5^0)\cdot(0{,}0171)\cdot(1{,}53) = 0{,}22^0$ ergeben müssen.[1]) Der Apparat war noch für 0,05 ° empfindlich.

0,5468 Substanz, mit absolutem Alkohol abgespült, über H_2SO_4 zur Constanz getrocknet, verlor im Vacuum über H_2SO_4 bei 100 °[2])

0,0978 H_2O = 17,89 pCt. H_2O

0,1834 Substanz desgleichen verlor

0,0328 H_2O = 17,86 pCt. H_2O

0,0633 Substanz desgleichen verlor

0,0113 H_2O = 17,89 pCt. H_2O

0,2026 wasserfreies Salz in siedendem Wasser gelöst, mit Na_2CO_3 gefällt, lieferte nach dem Glühen des Zinkcarbonats im Platintigel

0,0674 ZnO = 33,27 pCt. ZnO

1) α_D für wasserfreies paramilchsaures Zink = —8,5 °, für wasserhaltiges = — 7,6°. Wislicenus, Ann. chem. Pharm. 167. S. 332. 1873.

2) Der hierzu verwandte, besonders für exacte Bestimmungen des Krystallwassers unter Vermeidung von Zersetzung der betreffenden Substanzen vorzüglich geeignete Apparat ist kurz beschrieben in der Ztschr. f. phys. Chem. III. S. 422. 1879.

0,2984 wasserfreies Salz desgleichen lieferte

0,0987 ZnO = 33,10 pCt. ZnO

für $(C_3H_5O_3)_2$ Zn + $3H_2O$

pCt. H_2O

Berechnet	Gefunden			
	I	II	III	Mittel
18,19	17,89	17,86	17,89	17,88

für $(C_3H_5O_3)_2$ Zn

pCt. ZnO

Berechnet	Gefunden		
	IV	V	Mittel
33,33	33,27	33,10	33,19

Das leicht lösliche Kalksalz krystallisirte aus heiss concentrirter wässeriger Lösung in Körneraggregaten, welche aus büschel- oder pinselförmig gruppirten, feinsten seidenhaarähnlichen Nadeln bestanden. Die abgepressten Krystalle wurden über Schwefelsäure kurze Zeit bis zum Eintritt zeitweiliger Gewichtsconstanz getrocknet, darauf in dem dazu bestimmten Apparat ihr Krystallwassergehalt bestimmt.

0,2226 Substanz verlor (im Vacuum 100° H_2SO_4)

0,0608 H_2O = 27,31 pCt. H_2O

0,1615 wasserfreies Salz im Tigel verbrannt und mit concentrirter H_2SO_4 vorsichtig geglüht, hinterliess

0,1009 $CaSo_4$ entspr. 0,0416 CaO = 25,76 pCt. CaO

für $(C_3H_5O_3)_2$ Ca + $5H_2O$

pCt. H_2O

Berechnet	Gefunden
29,22	27,31

für $(C_3H_5O_3)_2$ Ca

pCt. CaO

Berechnet	Gefunden
25,70	25,76

Ein Theil des Kalksalzes wurde durch Behandeln mit kohlensaurem Ammoniak, Baryt und CO_2 in das Barytsalz, dieses durch genaues Ausfällen mit $MgSO_4$ in das Magnesiasalz übergeführt. Dasselbe krystallisirte in rechtwinklig abgeschnittenen, zu Strahlenkugeln gruppirten Prismen.

0,1137 über H_2SO_4 zur Constanz getrocknete Substanz verlor

0,0231 H_2O = 20,3 pCt. H_2O

für $(C_3H_5O_3)_2$ Mg + $3H_2O$ berechnet 21,08 pCt. H_2O.

Die Eigenschaften des Zinksalzes, seine geringe Löslichkeit in Wasser, der Krystallwassergehalt sowie der Mangel der Circumpolarisation lassen es zweifellos erscheinen, dass wir es mit optisch inactiver, sogenannter Gährungsmilchsäure zu thun haben. Der Krystallwassergehalt des Kalksalzes = 27,2 pCt. = $4^1/_2$ H_2O ent-

1) Ann. chem. Pharm. 167. S. 316. 1873. — Liebig a. a. O. S. 329 fand in 2 übereinstimmenden Analysen 25 pCt. = $4H_2O$; Engelhardt bei der Abscheidung aus wässeriger Lösung 4, aus alkoholischer Lösung 5 Mol. Wasser.

spricht allerdings genau dem von Wislicenus[1]) für das fleischmilchsaure Salz gefundenen, während für gährungsmilchsauren Kalk von verschiedenen Autoren 29 pCt. = $5H_2O$ angegeben werden; doch stimmen die Angaben im Einzelnen miteinander nicht überein. Nach Wackenroder verliert das Kalksalz bei steigender Erwärmung bis zu 130° allmählich 28 pCt., bei 200° erst im Ganzen 29 pCt. H_2O, während nach Engelhardt und Maddrell im Vacuum leicht die Gesammtmenge von 29,22 pCt. abgegeben wird. Wir selbst haben uns überzeugt, dass milchsaurer Kalk (aus reiner Gährungsmilchsäure und kohlensaurem Calcium bereitet) schon beim Stehen über H_2SO_4 sehr leicht und rasch einen Theil seines Krystallwassers verliert, so dass eine exacte Bestimmung desselben sehr schwierig und, falls nicht mehrere Bestimmungen gemacht werden können, unzuverlässig ist.

Ob in den Mutterlaugen etwa auch die leicht löslichen Salze der Para- und der Aethylenmilchsäure vorhanden waren, liess sich bei der geringen Menge der untersuchten Substanzen nicht feststellen. Der Nachweis der optisch inactiven Milchsäuremodification im Blute ist insofern bemerkenswerth, als man in den Muskeln bisher fast[1]) immer nur die active Form, namentlich aber auch im Harn von Phosphorvergifteten ebenfalls nur diese hat finden können. Es scheint das darauf hinzudeuten, dass, abgesehen vom Darmkanal, ausser in den Muskeln auch noch in anderen Organen, vielleicht im Blute oder auch in der Leber Milchsäure, und zwar hier inactive Milchsäure gebildet werde, dass aber ferner, unter der Voraussetzung gleicher Processe bei der Phosphor- und der Arsenvergiftung die Milchsäure bei ihrem Durchgang durch die Nieren möglicherweise eine Umwandlung in die active Form erfahre. Letzteres hätte an sich nichts Unwahrscheinliches, wenn es erlaubt wäre, die Fleischmilchsäure als ein Polymeres der Gährungsmilchsäure zu betrachten.[2])

Auch ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die Fleischmilchsäure im Phosphorharn nicht als solche, sondern als gepaarte Verbindung vorhanden war, die durch das Eindampfen und darauf

1) Heintz, Ann. chem. Pharm. 157. 320 constatirte allerdings durch Krystallwassergehalt und Löslichkeit des Zinksalzes in dem aus Muskeln gewonnenen Milchsäuregemenge auch inactive Aethylidenmilchsäure; Wislicenus a. a. O. Aethylenmilchsäure.

2) Der von Wislicenus a. a. O. S. 341 dagegen erhobene Einwand scheint mir nicht stichhaltig, wonach die bekannte Bildung saurer Lactate nur durch Polymerisation zu erklären sei und mithin bei deren Zerlegung durch HCl Fleischmilchsäure resultiren müsste, falls diese ein Polymeres der ersteren Art wäre. — Bekanntlich bildet auch die einbasische Essigsäure leicht saure Salze, ohne dass bei der Zerlegung Polymere der Essigsäure entstehen.

folgende anhaltende Sieden[1]) der sauren Flüssigkeit zerlegt wurde. Durchleitungsversuche an ausgeschnittenen Nieren würden die Frage leicht entscheiden. — Harn von arsenvergifteten Thieren haben wir zu untersuchen bisher keine Gelegenheit gefunden.

An die Auffindung der Milchsäure im Blute knüpfen sich im Uebrigen die folgenden, nicht unwichtigen Betrachtungen.

Erstens scheint auf dem Wege der entsprechenden Vergiftungen die Möglichkeit geboten, an Thieren die intermediären Stoffwechselproducte, die sich in der Norm der Beobachtung entziehen, insbesondere die stickstofffreien, die man als Vorstufen der CO_2 und des H_2O bezeichnen könnte, aufzufinden und zu studiren. Die allermeisten Untersuchungen der letzten Jahrzehnte, welche sich auf den Chemismus des thierischen Stoffwechsels speciell bezogen, haben sich vorwiegend mit dem Schicksal der stickstoffhaltigen Gruppen des Eiweissmoleküls, mit den Vorstufen des Harnstoffs und der Harnsäure beschäftigt und auf diesem Gebiete unsere Kenntnisse in erfreulichster Weise geklärt und erweitert.

Um so weniger aber richtete sich die Aufmerksamkeit auf die stickstofffreien Zerfalls- und Oxydationsproducte des Stoffwechsels, so dass wir heute noch über die Spaltungen und Umsetzungen, welche die Fette und die Kohlehydrate, überhaupt die ganze Gruppe der zur fetten Reihe gehörigen Verbindungen im thierischen Organismus erleiden, fast ganz auf einige allgemeine Hypothesen angewiesen sind, obgleich diese Fragen sowohl in physiologischer als auch in mancher praktischen Hinsicht, wie z. B. in Bezug auf den Diabetes, von grösster Bedeutung sind.

Freilich schrieb Liebig[2]) auf Grund seiner Analysen, welche niemals Milchsäure im normalen Harn, auch nicht nach dem Genuss grosser Mengen milchsauren Natrons nachweisen konnten: „Es ist hieraus klar, dass die Milchsäure in dem Organismus zur Unterhaltung des Respirationsprocesses verwendet wird, und die Rolle, welche Zucker, Amylon, überhaupt alle Stoffe, spielen welche in Berührung mit Thiersubstanzen in Milchsäure überzugehen vermögen, hört jetzt auf eine Hypothese zu sein: sie verwandeln sich im Blute in milchsaure Salze, die ebenso schnell wieder zerstört werden, wie sie sich bilden, und die sich nur da anhäufen, wo die Menge des Sauerstoffes kleiner wird, oder wo sich seiner Wirkung eine andere Thätigkeit entgegensetzt."

1) Schultzen u. Riess, Berl. Charité-Ann. XV. S.-A. S. 9.
2) Ann. chem. Pharm. 62. S. 338. 1847.

Trotzdem müssen wir jetzt diese Anschauung als ganz hypothetisch bezeichnen, da wir weder über den Ort, noch über die Art von der Zerstörung der ins Blut aufgenommenen Kohlehydrate sicher unterrichtet sind[1]); denn dass dieselbe zuerst oder allein in den Muskeln stattfinde, ist zum mindesten unwahrscheinlich.[2])

Es steht nun zu hoffen, dass durch künstliche Störung und Hemmung des Stoffwechsels mittelst geeigneter Vergiftungen es gelingen wird, der Lösung dieser Fragen näher zu kommen und dadurch auch den werthvollen Resultaten, welche durch die Einführung aromatischer Atomcomplexe[3]) in den Thierkörper bereits gewonnen worden, die nothwendige Ergänzung zu geben. Es wird dabei Aufgabe der Forschung sein, auf noch weitere Spaltungsproducte, wie etwa auf Glykuronsäure, Oxalsäure, auf flüchtige Säuren und andere organische Verbindungen, Alkohole und Ketone, die Untersuchung auszudehnen.

In zweiter Linie hat die Milchsäure und die durch sie bedingte Alkalescenzabnahme im Blut ein unmittelbar praktisches Interesse. Walter's (a. a. O.) Versuche haben gelehrt, dass die Säuerung des Blutes von entsprechenden Störungen des Centralnervensystems begleitet ist, die sich in einem komatösen Zustande und in Lähmung der Centren von Athmung und Kreislauf documentiren. Es liegt darnach auf der Hand, dass bei Vergiftungen und auch anderen Zuständen, in welchen eine erhebliche Alkalescenzabnahme des Blutes stattfindet, ebenfalls eine mehr oder minder hochgradige Lähmung des Centralnervensystems die Folge sein kann, und dass vielleicht in schweren Fällen der Art sich durch die Einführung von Alkalien eine günstige Wirkung erzielen lässt. Bei einigen früher im pharmakologischen Institut zu Strassburg von Dr. A. E. Burckhardt aus Basel begonnenen Versuchen schien in der That die Injection von Sodalösung in die Vene von Kaninchen, die bis zu beginnender Lähmung tetanisirt[4]) oder mit Strychnin waren vergiftet worden, einen belebenden Einfluss auf die Reizbarkeit des Gefässnervencentrums hervorzubringen.[5])

---

1) Vgl. Schmiedeberg, Spaltungen u. Synthesen. Dies. Arch. XIV. 379. 1881.

2) Vor Allem spricht dagegen einerseits die Diabeteserkrankung, in welcher bei gesunden und functionsfähigen Muskeln die Zerstörung des Zuckers, wenigstens relativ herabgesetzt ist, und andererseits die Versuche von Böhm-Hoffmann (Dies. Arch. VIII. 395. 1878), über den rapiden Schwund der Kohlehydrate bei forcirter Ruhe; und von Rosenbaum bei Arsenikvergiftung.

3) Vgl. Schmiedeberg, Oxydationen u. Synthesen. Dies. Arch. XIV. 288. 1881.

4) Auch bei Tetanus ist die Blutkohlensäure sehr vermindert; vgl Spiro a. a. O.

5) Vielleicht dürfte auch die verlassene Ansicht Preyer's von der hypnotischen Wirkung der Milchsäure dahin zu berichtigen sein, dass die nach angestrengter

Nachdem Geppert[1]) bei Thieren nachgewiesen hat, dass auch in hohem Fieber ungefähr proportional mit dem Steigen der Temperatur die Blutkohlensäure — sehr wahrscheinlich also die Blutalkalescenz[2]) — abnimmt, wird man hierin vielleicht auch einen Grund für gelegentlich bei hohem Fieber eintretendes Koma und Herzlähmung sehen und dementsprechend im Gegensatz zu der üblichen Anwendung verdünnter Mineralsäuren es mit der Darreichung von alkalischen Getränken versuchen.

Drittens endlich dürfte die Alkalescenzabnahme im Blute ein bequemes und vielleicht scharfes Reagens abgeben für die Störung des Gleichgewichts zwischen Spaltungen und Oxydationen der stickstofffreien Substanzen im thierischen Organismus, unter der Voraussetzung nämlich, dass im Allgemeinen die intermediären Säuren, wie Milchsäure, Glykuronsäure als Producte fermentativer Spaltung, die CO_2 als Product der Oxydation anzusehen sind.

Welche von beiden Variabeln (nämlich der Spaltung und der Oxydation), oder ob beide zugleich im gegebenen Falle abnorm geändert sind, lässt sich von vornherein nicht sicher beurtheilen; das Fieber, die Phosphor- und die Arsenvergiftung scheinen jedoch darauf hinzuweisen, dass die gesteigerte Eiweisszersetzung und die dadurch bewirkte Vermehrung von stickstofffreiem Spaltungsmaterial dabei von entscheidender Bedeutung ist, während die Beeinträchtigung der Oxydationsvorgänge erst secundär in Betracht kommen dürfte.

Durch weitere pharmakologische Versuche liess sich erwarten, über diese principiell wichtigen Fragen einige Aufschlüsse zu erlangen. Wir haben zu dem Zweck einige vorläufige Versuche angestellt, welche hier in Kürze mitgetheilt werden sollen.

Wir wählten einerseits gewisse Substanzen, deren direct oder

Muskelthätigkeit eintretende Alkalescenzabnahme, nicht die milchsauren Salze als solche, das ermüdende Moment sei. Die erfrischende Wirkung des Sodawassers stände damit in bestem Einklang, wenngleich hierbei sicherlich auch die erregende Geschmackswirkung von Bedeutung ist.

1) Die Gase des arteriellen Blutes im Fieber. Ztschr. f. klin. Med. II. 355. 1881.

2) Um so wahrscheinlicher, als die CO_2-Production im Fieber vermehrt zu sein scheint. — Wir haben zweimal im Blute fiebernder Hunde Milchsäure nachzuweisen gesucht, das eine Mal, wo freilich auch die Blutgase keine anormalen Verhältnisse zeigten, mit ganz negativem, das andere Mal mit zweifelhaftem Erfolge: es wurden aus 300 Grm. Blut ca. 0,06 syrupöser Säure gewonnen, welche prismatische, bald verwitternde Krystalle des Kalksalzes lieferte, die der geringen Menge wegen nicht charakterisirt werden konnten; 0,0360 wasserfreies Salz lieferte 0,0357 $CaSO_4$, entsprechend 41 pCt. CaO.

indirect zerstörender Einfluss auf das Körpereiweiss ähnlich wie beim Arsen und Phosphor als wahrscheinlich angenommen werden durfte.

Ein solches Verhalten war vom Jod zu erwarten, dessen starke Affinität zu den Eiweisskörpern bekannt, dessen hochgradiger Einfluss auf den Zerfall derselben und damit auf Stoffwechsel und Oxydationen im thierischen Organismus wahrscheinlich war. Auch sprechen für eine Alteration des Stoffwechsels bei Jodvergiftungen die häufig beobachteten fettigen Degenerationen der Leber, des Herzens und der Niere.

Aehnlich wie das Jod wirkt das jodsaure Natron. Nach Binz[1]) wirken jodsaure Salze ebenfalls dadurch, dass das Jod frei wird und die Gewebselemente angreift. Auch hier findet man fettige Entartung der Leber.

In gleicher Richtung schien es der Mühe werth, das Verhalten des Quecksilbers zu prüfen, dessen Wirkungen auf den thierischen Organismus in mancher Hinsicht dem Arsenik ähnlich auch eine analoge Störung des Stoffwechsels vermuthen liessen.

Andererseits prüften wir solche Stoffe in ihrem Einfluss auf die Blutalkalescenz, deren fermentations- und vielleicht auch oxydationshemmende Wirkung feststeht, nämlich den Alkohol, das Chinin, die Salicylsäure, und weiter aus ähnlichem Gesichtspunkte das salpetrigsaure Natron und das Toluylendiamin, Substanzen, welche die Sauerstoffträger des Blutes functionsunfähig machen oder gänzlich zerstören[2]) und dadurch möglicher Weise eine Oxydationshemmung im Organismus hervorrufen könnten.

Endlich schien es uns von nicht geringem Interesse, auch Gifte in den Bereich unserer Untersuchungen zu ziehen, welchen vorzugsweise eine Einwirkung auf das Centralnervensystem und auf die Circulation zugeschrieben wird. Wir haben in dieser Richtung bisher nur das oxalsaure Natron geprüft.

Zu Versuchsthieren dienten fast ausschliesslich Katzen, die mit Milch und Fleisch gefüttert wurden. Die Gifte wurden subcutan oder durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt. Sobald die Thiere deutliche Vergiftungserscheinungen darboten, wurden sie aufgebunden und aus der A. carotis Blut in eine mit Quecksilber gefüllte Röhre eingesaugt, die an ihrem oberen Ende mit einem Hahn versehen war, an ihrem unteren durch einen Gummischlauch mit einer nach $^1/_5$ C.-Ctm. graduirten Messröhre in Verbindung stand. Von hier wurde das Blut sofort ohne vorausgehendes Defibriniren in den leer

1) Dieses Archiv. XIII. 113. 1881.
2) Vgl. Binz (a. a. O.); Stadelmann, Dieses Archiv. XIV. 423. 1881.

gepumpten und mit verdünnter Phosphorsäure beschickten Recipienten der Pflüger'schen Pumpe übergeführt, und das Volum des verwendeten Blutes am Quecksilberstande in der communicirenden Messröhre abgelesen.

Die Gase wurden durch Absorption mit 7proc. Natronlösung und mit Pyrogallol bestimmt; die Volumina beziehen sich auf 0° und 1 M. Druck.

In 4 Analysen normalen Katzenblutes fanden wir den procentischen Gasgehalt:

	CO_2	O_2	N_2 + Fehler[1])
I	27,6	12,5	1,5
II	26,0	13,4	3,1
III	27,5	11,9	2,0
IV	28,8	13,1	1,3
Mittel:	27,5	12,7	2,0

Die Mittelzahlen, welche Hering[2]) angibt, fallen sowohl für CO_2 wie für O_2 durchschnittlich niedriger aus, nämlich zu 21,9 pCt. CO_2 und 9,9 pCt. O_2, was unter Anderem von der verschiedenen Methode der Entgasung bedingt sein kann.

3. Versuch (Jod).

Grosser kräftiger Kater von 3200 Grm. Körpergewicht.

Normale Blutgase bestimmt (vgl. I)

27,6 pCt. CO_2.

Nachdem das Thier von der ersten Blutentziehung sich vollständig erholt hatte und die Operationswunde per primam geheilt war, wurden demselben durch die Schlundsonde 20 C.-Ctm. einer ½ proc. Jodjodkaliumlösung beigebracht, am folgenden Tage dieselbe Dosis; bald nach der Injection Erbrechen, vorübergehender Speichelfluss. Tags darauf gleiche Dosis derselben Lösung; wiederholtes Erbrechen, das Thier entleert flüssige Fäces, liegt mit geschlossenen Augen auf der Seite wie betäubt da, reagirt nicht auf Reize. Aderlass aus der Art. carotis d. des schwer kranken Thieres.

Blutmenge	29,1	C.-Ctm.
Gesammtgase	9,857	=
Nach Absorption der CO_2 . .	4,096	=
= = des O_2 . .	0,827	=

Also in 100 Vol. Blut:

CO_2	19,8	Vol.
O_2	11,2	=
N_2 + Fehler . . .	2,8	=

1) Die entsprechenden viermal kleineren Fehler der Sauerstoffbestimmung kommen für unsere Frage nicht in Betracht.

2) a. a. O. S. 31.

4. *Versuch* (Jod).

Bei einer mittelgrossen schwarzen Katze wird der normale Gasgehalt des Blutes bestimmt:

26,0 pCt. CO_2 (vgl. II).

Einige Tage nach der Blutentziehung erhält das Thier in 3 aufeinander folgenden Tagen je 20 C.-Ctm. einer $^1/_2$ proc. Jodjodkaliumlösung. Jedesmal nach der Injection Erbrechen. Spärliche Salivation. Narkotisirung nicht zu bemerken. Aderlass aus der A. carotis s. Das Blut ist sehr dunkel, gerinnt im Recipienten.

Blutmenge	28,2	C.-Ctm.
Gesammtgase	8,349	=
Nach Absorption der CO_2	3,541	=
= = des O_2	0,772	=

Demnach in 100 Vol. Blut:

CO_2	**17,0**	Vol.
O_2	10,1	=
N_2 + Fehler	2,5	=

5. *Versuch* (jodsaures Natron).

Grosse Katze von 3620 Grm. Körpergewicht.

Normale Blutgase bestimmt:

27,5 pCt. CO_2 (vgl. III).

5 Tage nach dem ersten Aderlass 0,4 Grm. jodsaures Natron subcutan applicirt. 3 Stunden nach der Injection ist die Katze schwer krank, liegt auf der Seite mit ausgestreckten Extremitäten. Aderlass aus der A. carotis s. Eine halbe Stunde nach der Operation erfolgt der Tod.

Blutmenge	29,1	C.-Ctm.
Gesammtgase	7,683	=
Nach Absorption der CO_2	2,867	=
= = des O_2	0,606	=

Demnach in 100 Volum. Blut:

CO_2	**16,5**	Vol.
O_2	7,8	=
N_2 + Fehler	2,0	=

6. *Versuch* (jodsaures Natron).

Einer mittelgrossen, wohlgenährten Katze wird 0,5 Grm. jodsaures Natron subcutan injicirt. 2 Stunden darauf liegt sie auf der Seite, langsam und tief athmend. Aderlass aus der A. carotis d.

Blutmenge	19,9	C.-Ctm.
Gesammtgase	6,263	=
Nach Absorption der CO_2	3,244	=
= = des O_2	0,219	=

Demnach in 100 Vol. Blut:

CO_2	**15,2**	Vol.
O_2	15,1	=
N_2 + Fehler	1,1	=

7. *Versuch* (jodsaures Natron).

Einem sehr grossen kräftigen Kater wird Vormittags 9 Uhr 0,5 Grm. jodsaures Natron subcutan injicirt. Nachmittags Erbrechen und Diarrhoe. Gegen Abend erholt er sich. Am folgenden Morgen 10 Uhr wiederum 0,5 subcutan applicirt. Um 12 Uhr sichtlich krank, liegt mit vor sich gestreckten Extremitäten auf der Seite. Aderlass aus der A. carotis d. Eine Stunde nach der Blutentnahme verendet das Thier.

Blutmenge 31,1 C.-Ctm. Die gewonnene Gasmenge bei Zutritt eines geringen Quantums atmosphärischer Luft betrug . 11,190 C.-Ctm.

Nach Absorption der CO_2 . . . . . 5,475 =

Also in 100 Vol. Blut:

CO_2 **18,3** Vol.

8. *Versuch* (Quecksilber).

Kräftiger wohlgenährter Kater. Normale Blutgase bestimmt:

28,8 pCt. CO_2 (vgl. IV.)

Mehrere Tage nach der Blutentnahme 0,03 Grm. Sublimat subcutan injicirt. Grosse Unruhe, das Thier schreit fortwährend, am folgenden Tage wiederholtes heftiges Erbrechen, einige diarrhoische Entleerungen. Aderlass aus der A. carotis s. In der Nacht verendet das Thier.

Blutmenge	33,9	C.-Ctm.
Gewonnene Gasmenge	12,060	=
Nach Absorption der CO_2 . .	5,976	=
= = des O_2 . .	1,714	=

Also in 100 Vol. Blut:

CO_2	**17,9**	Vol.
O_2	12,6	=
N_2 + atmosph. Luft	5,0	=

9. *Versuch* (Quecksilber).

Einer mittelgrossen schlechtgenährten Katze werden in 4 aufeinander folgenden Tagen je 0,01 Grm. Sublimat subcutan injicirt; das Thier entleert täglich mehrmals dünnflüssige, sehr übelriechende Fäces, schreit von Zeit zu Zeit sehr kläglich, verweigert jegliche Nahrungsaufnahme; deutlich ausgesprochene Salivation. Aderlass aus der A. carotis s. Die Katze erholt sich nicht und geht 3 Tage nach der Operation zu Grunde.

Blutmenge	23,2	C.-Ctm.
Gewonnene Gasmenge	7,871	=
Nach Absorption der CO_2 . .	3,447	=
= = des O_2 . .	0,441	=

Also in 100 Vol. Blut:

CO_2	**19,0**	Vol.
O_2	13,0	=
N_2 + Fehler . .	1,9	=

10. *Versuch* (Alkohol).

Grosser kräftiger Kater. 8 Tage lang 20—40 proc. Alkohollösungen in steigenden Dosen bis zu 50 C.-Ctm. durch die Schlundsonde beigebracht. Bald nach der Injection starke und lange andauernde Betrunken-

-eit, die sich durch eine grosse Unsicherheit und Langsamkeit des Ganges documentirte. Am 9. Tage bekommt er keinen Alkohol. Aderlass aus er A. carotis d.

Blutmenge	19,6	C.-Ctm.
Gewonnene Gasmenge	7,794	=
Gase nach Absorption der CO_2 .	2,590	=

Demnach in 100 Vol. Blut:

CO_2	26,5	Vol.
$O_2 + N_2 +$ Fehler . .	13,2	=

Hierauf werden ihm an 3 aufeinander folgenden Tagen 40, 50 und 0 C.-Ctm. einer 40 proc. Alkohollösung in den Magen eingeführt und am etzten Tage, während er schwer betrunken ist, ein Aderlass aus der A. arotis s. gemacht.

Blutmenge	28,4	C.-Ctm.
Gewonnene Gasmenge	12,360	=
Nach Absorption der CO_2 . .	3,909	=
= = des O_2 . .	0,561	=

Demnach enthalten 100 Vol. Blut:

CO_2	29,7	Vol.
O_2	11,8	=
$N_2 +$ Fehler . .	1,9	=

11. Versuch (Alkohol).

Sehr kräftiger wohlgenährter Kater von 4500 Grm. Körpergewicht, erhält 29 Tage lang je 40—50 proc. Alkohollösungen in Gaben von 40 bis 60 C.-Ctm. In dem Befinden des Thieres lassen sich ausser der täglichen Betrunkenheit, während welcher es sehr gierig frisst, keinerlei Veränderungen constatiren. Die am 29. Tage vorgenommene Wägung zeigt eine Abnahme des Körpergewichts um 200 Grm. An demselben Tage an dem schwer betrunkenen Thier ein Aderlass gemacht. Während der Operation ist die Respiration sehr oberflächlich.

Blutmenge	42,0	C.-Ctm.
Gewonnene Gasmenge	19,690	=
Nach Absorption der CO_2 . .	4,738	=
= = des O_2 . .	0,085	=

Demnach enthalten 100 Vol. Blut:

CO_2	35,6	Vol.
O_2	11,0	=
$N_2 +$ Fehler . .	0,2	=

Der hohe CO_2-Gehalt in dieser Analyse ist wohl auf die verminderte Tiefe der Athemzüge während der Operation zurückzuführen.

Tags darauf, während das Thier vollkommen nüchtern ist, Aderlass aus derselben Arterie.

Blutmenge	30,3	C.-Ctm.
Gesammtgase	11,850	=
Nach Absorption der CO_2 . .	2,859	=
= = des O_2 . .	0,087	=

Also in 100 Vol. Blut:

CO_2	**29,6**	Vol.
O_2	9,1	=
N_2 + Fehler	0,3	=

Der verminderte Sauerstoffgehalt im Blute ist durch die vorausgegangene Blutentziehung zu erklären; auch in anderen Versuchen haben wir bei bald nacheinander wiederholten Blutentnahmen den Sauerstoffgehalt des Blutes sinken sehen.[1])

12. Versuch (Chinin).

Kräftiger grosser Kater von 3800 Grm. Körpergewicht.

0,5 Grm. Chinin. muriaticum durch die Schlundsonde eingeführt. Tags darauf dieselbe Dosis; bald nach der Injection ist das Thier etwas unruhig. Nach einer Stunde ist es munter und frisst. Am folgenden Morgen 1,0 Chinin beigebracht. Heftiges Erbrechen, grosse Unruhe. Um 12 Uhr Aderlass aus der A. carotis d.

Blutmenge	32,4	C.-Ctm.
Gesammtgase	14,050	=
Nach Absorption der CO_2	5,188	=
= = des O_2	0,855	=

Demnach in 100 Vol. Blut:

CO_2	**27,3**	Vol.
O_2	13,4	=
N_2 + Fehler	2,6	=

13. Versuch (Chinin).

Mittelgrosses Kaninchen. Nachmittags 5 Uhr 0,5 Grm. Chinin. muriat. subcutan injicirt; am folgenden Morgen 10 Uhr dieselbe Dosis. Um 1 Uhr sitzt das Thier träge da mit gesenktem Kopf. Aderlass aus der A. carotis d. 1 Stunde nach der Operation erfolgt der Tod.

Blutmenge	14,0	C.-Ctm.
Die gewonnene Gasmenge bei Zutritt eines Quantums atmosphärischer Luft betrug	7,169	=
Nach Absorption der CO_2	3,273	=
Also in 100 Vol. Blut CO_2	**27,8**	Vol.

14. Versuch (salicylsaures Natron).

Sehr grosse kräftige Katze von 4600 Grm. Körpergewicht.

2,0 Grm. salicylsaures Natron durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt (1 Uhr). 3 Uhr heftiges Erbrechen. Respiration ausserordentlich beschleunigt, jagend. Die Reflexerregbarkeit ist hochgradig gesteigert, beim leisen Klopfen, Pfeifen u. s. w. treten klonische Zuckungen des ganzen Körpers ein. 4 Uhr Aderlass aus der A. carotis d.

Blutmenge	32,1	C.-Ctm.
Gewonnene Gasmenge	12,060	=
Nach Absorption der CO_2	4,777	=
= = des O_2	0,398	=

1) Vgl. Meyer, Phosphorvergiftung. Dieses Archiv. XIV. 343. 1881.

Demnach enthalten 100 Vol. Blut:

CO_2	**22,7**	Vol.
O_2	13,6	=
N_2 + Fehler . .	1,2	=

In der Nacht geht das Thier zu Grunde.

15. Versuch (salicylsaures Natron).

Sehr kräftige wohlgenährte Katze. Derselben werden 2,0 salicylsaures Natron durch die Schlundsonde eingeführt. Bald nach der Injection wiederholtes heftiges Erbrechen. Reflexerregbarkeit sehr erhöht. Aderlass aus der A. carotis d. Während der Fesselung und der Operation ist das Thier ausserordentlich aufgeregt, hochgradig dyspnoisch.

Blutmenge	30,1	C.-Ctm.
Die gewonnene Gasmenge bei Zutritt eines Quantums atmosphärischer Luft	17,180	=
Nach Absorption der CO_2	8,447	=

Demnach in 100 Vol. Blut:

CO_2 **29,0**.

16. Versuch (salpetrigsaures Natron).

Mittelgrosse schwarze Katze. 9 Uhr Morgens 0,15 Grm. salpetrigsaures Natron subcutan injicirt. Grosse Unruhe, frequente Respiration. Um 12 Uhr Aderlass aus der A. carotis d. Das Blut ist dunkelbraun, gerinnt sehr schwer.

Blutmenge	32,3	C.-Ctm.
Gewonnene Gasmenge	5,389	=
Gase nach Absorption der CO_2 .	1,313	=
= = = des O_2 .	0,706	=

Also in 100 Vol. Blut:

CO_2	**12,7**	Vol.
O_2	**1,9**	=
N_2 + Fehler . .	2,1	=

Unmittelbar nach der Blutentziehung erholt sich die Katze auffällig, leckt gierig Milch, schnurrt sobald man sie streichelt u. s. w. Am Nachmittag des folgenden Tages, nachdem sie den ganzen Morgen kein vom Normalen abweichendes Befinden gezeigt hat, Aderlass aus derselben Arterie. Blut hellroth.

Blutgase: CO_2	**27,0**	pCt.
O	7,4	=
N + Fehler . .	1,6	=

17. Versuch (salpetrigsaures Natron).

Wohlgenährter kräftiger Kater von 3750 Grm. Körpergewicht.

Injection von 0,2 Grm. Na. nitrosum. Grosse Unruhe, klägliches Schreien. Respiration ausserordentlich frequent. Nach 2 Stunden liegt das Thier mit ausgestreckten Extremitäten auf der Seite. Um diese Zeit Aderlass aus der A. carotis d. Das Blut ist dunkelbraun chocoladenfarbig, sehr schwer gerinnbar.

Blutmenge	34,3	C.-Ctm.
Gewonnene Gasmenge	8,240	=
Gase nach Absorption der CO_2 .	2,007	=
= = = des O_2 .	1,202	=

Demnach in 100 Vol. Blut:

CO_2	18,1	Vol.
O_2	2,4	=
N_2 + atmosph. Luft .	3,5	=

1/4 Stunde nach der Operation erfolgt der Tod.

18. Versuch (Toluylendiamin).

Mittelgrosse schlechtgenährte Katze.

10 Uhr Morgens 0,3 Grm. Toluylendiamin subcutan injicirt. 1 1/2 Uhr heftiges Erbrechen, Unlust zur Bewegung, klägliches Schreien, Sensibilität herabgesetzt.[1]) 5 Uhr Nachmittags Aderlass aus der A. carotis d. Das Blut ist dunkelbraunschwarz, schwer gerinnbar.

Blutmenge	33,6	C.-Ctm.
Gesammtgase	10,340	=
Nach Absorption der CO_2 . .	1,870	=
= = des O_2 . .	0,102	=

Also in 100 Vol. Blut:

CO_2	25,2	Vol.
O_2	5,2	=
N_2 + Fehler . .	0,3	=

In der Nacht geht das Thier zu Grunde.

19. Versuch (Toluylendiamin)

Sehr kräftiger wohlgenährter Kater von 4500 Grm. Körpergewicht.

10 Uhr Morgens Injection von 0,5 Grm. Toluylendiamin. 12 Uhr Unlust zum Gehen, liegt tief und langsam athmend fast regungslos auf der Seite. Sensibilität herabgesetzt. 1 Uhr Aderlass aus der A. Carotis s. Das Blut ist dunkelbraunschwarz, sehr schwer gerinnbar. 2 1/2 Uhr erfolgt der Tod.

Blutmenge	32,9	C.-Ctm.
Gesammtgase	5,387	=
Nach Absorption der CO_2 . .	1,380	=
= = des O_2 . .	0,084	=

Danach enthalten 100 Vol. Blut:

CO_2	12,1	Vol.
O_2	3,9	=
N_2 + Fehler . .	0,3	=

20. Versuch (oxalsaures Natron).

Grosser Kater von 3250 Grm. Körpergewicht. Vormittags 0,3 Grm. oxalsaures Natron subcutan injicirt; das Thier zeigt bald nach der In-

1) Das von Stadelmann nach längerer Einwirkung des Giftes beobachtete Auftreten der Hämoglobinurie — er beobachtete sie nicht früher, als nach 21 Stunden — haben wir in unserem Falle, wo die Vergiftung eine acute war, nicht eintreten sehen.

jection grosse Unruhe. Nachmittags kann es sich nicht aufrecht halten, liegt auf der Seite. Respiration sehr frequent. Aderlass aus der A. carotis s. 1/2 Stunde nach der Blutentziehung erfolgte der Tod.

Blutmenge	41,7	C.-Ctm.
Gewonnene Gasmenge	13,980	=
Nach Absorption der CO_2 . .	6,626	=
= = des O_2 . .	0,747	=

Also in 100 Vol. Blut:

CO_2	17,6	Vol.
O_2	14,1	=
N_2 + Fehler . .	1,8	=

21. Versuch (oxalsaures Natron).

Mittelgrosse schlechtgenährte Katze. 0,2 Grm. oxalsaures Natron subcutan injicirt. Aderlass aus der A. carotis d. des schwer kranken Thieres.

Blutmenge	38,9	C.-Ctm.
Gesammtgase	12,730	=
Nach Absorption der CO_2 . .	7,296	=
= = des O_2 . .	1,816	=

Demnach in 100 Vol. Blut:

CO_2	13,9	Vol.
O_2	14,0	=
N_2 + atmosph. Luft	4,8	=

Die Einwirkung der in vorstehenden Versuchen geprüften Substanzen auf den CO_2-Gehalt bezugsweise die Alkalescenz des Blutes ergibt sich aus folgender Zusammenstellung:

CO_2-Gehalt des Blutes in Volumprocenten bei 0° und 1 M. Druck.

Normal.	Jod.	Jodsaures Natron.	Queck-silber.	Alkohol.	Chinin.	Salicylsaur. Natron.	Salpetrig-saures Natron.	Toluylen-diamin.	Oxalsaures Natron.
27,6	19,8	16,5	17,9	26,5	27,3	22,7	12,7	25,2	17,6
26,0	17,0	15,2	19,0	29,7		29,0	18,1	12,1	13,9
27,5		18,3		35,6					
28,8				29,6					

Wenngleich die Wahl der Agentien wie die Anzahl der Versuche eine viel zu beschränkte ist, um allgemeine Schlüsse schon zu gestatten, so scheint aus ihnen doch mit einiger Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, dass, wenn durch Einflüsse verschiedener Art die Bedingungen für den Eiweisszerfall besonders günstige sind, auch die Spaltungsproducte der Kohlehydrate in vermehrter Menge gebildet werden; es müsste denn die Zerstörung dieser Spaltungsproducte, mit anderen Worten die physiologische Oxydation erheblich beeinträchtigt sein. Gegen die letztere Deutung scheinen nun aber die negativen Versuchsergebnisse mit den „oxydationshemmenden“, die

Temperatur meist herabsetzenden Giften, dem Alkohol, Chinin, salicylsauren Natron, zu sprechen. Indess kann man bei unseren bisher nur sehr lückenhaften Kenntnissen über solche Oxydationshemmungen, bei dem Mangel exacter Respirations- und kalorimetrischer Versuche in Bezug auf die betreffenden Gifte eine Entscheidung vorläufig nicht fällen. Auch unsere Versuche mit oxalsaurem Natron werden erst entsprechende Verwerthung finden können, nachdem in gleicher Weise mit anderen Nerven- und Herzgiften experimentirt worden. Unsere mit Natriumnitrit und Toluylendiamin gewonnenen Resultate endlich sind ebenfalls verschiedener Deutung fähig: es könnte durch die Entziehung des disponibeln Sauerstoffes die Oxydation im Organismus gehemmt sein; doch dürfte dies nur bei den stärksten Graden, bei 2—4 proc. O_2 im Blute der Fall sein, da bei einer Verminderung des Sauerstoffes auf nur 5—6 pCt. (durch Toluylendiamin, Versuch 18, durch Blutentziehung in früheren Versuchen [1]) sich keine Alkalescenzabnahme im Blute nachweisen lässt. Es könnte ferner die Sauerstoffentziehung als solche die Ursache für vermehrte Spaltungen, auch der Kohlehydrate, im Organismus sein; ich verweise dieserhalb auf meine in der citirten Abhandlung über Phosphor (S. 237 ff.) gemachten Auseinandersetzungen. Es könnte schliesslich auch das Gleiche durch die directe chemische Wirkung der eingeführten Agentien zu Stande kommen.

Die Thatsache, dass die Versuchsthiere mit 2—3 pCt. disponibeln Blutsauerstoffes am Leben blieben, kräftige Bewegungen auszuführen im Stande waren und ausgiebige Entziehung ihres O_2-armen Blutes gut vertrugen, ja sogar sichtlich als Erleichterung empfanden, ist an sich bemerkenswerth und zeigt deutlich, wie ausserordentlich geringe Quantitäten Sauerstoff zur Unterhaltung des Lebens und der Muskelkraft, wenigstens eine gewisse Zeit hindurch, genügen.

Wie gesagt können die mitgetheilten Versuche nur als vorläufiges und orientirendes Material und vielleicht als Wegweiser für weitere und umfassendere Forschungen dienen, die, auf dem von uns eingeschlagenen Wege geführt, zur Lösung der fundamentalen Fragen des thierischen Stoffwechsels wichtige Beiträge voraussichtlich liefern werden.

1) H. Meyer, a. a. O. S. 343.

Dorpat, im Mai 1883.

XII.

Aus dem physiologischen Institut zu Erlangen.

Manometrische Untersuchungen über den intraocularen Druck und dessen Beeinflussung durch Atropin und Eserin.[1])

Von

Dr. Ernst Graser,
II. Assistenten am pathologischen Institut zu Erlangen.

Die Thatsache, dass die Hüllen des Auges während des Lebens unter einem bestimmten, von innen wirkenden Druck stünden, sowie auch dass dieser Druck unter wechselnden Verhältnissen ein verschieden hoher sei, musste schon in früher Zeit jedem Beobachter als eine klar in die Augen springende Erscheinung bekannt sein. Jedoch ist es nicht zu verwundern, wenn man in den älteren ophthalmologischen Handbüchern diesen Punkt im Ganzen nur wenig berührt findet. Man begnügte sich, das Vorhandensein dieser physiologischen Function zu constatiren, hielt sie aber für etwas durchaus Nebensächliches. Man kannte ja viel zu wenig von ihren anatomischen und physiologischen Vorbedingungen, um auf diese Lehre irgendwie wissenschaftliche Grundsätze und Schlussfolgerungen basiren zu können. Ganz anders ist es jedoch damit geworden seit der Zeit, in der wir nach v. Graefe's Vortritt die hohe Bedeutung des intraocularen Druckes für das Zustandekommen eines der wichtigsten und unheilbringendsten Krankheitsprocesse, des Glaukoms, kennen gelernt haben. Es war damit diese scheinbar unbedeutende Thatsache in den Vordergrund des wichtigsten, nämlich des praktischen Interesses getreten und was ist natürlicher, als dass sich auch die wissenschaftliche Forschung sofort dieser Frage bemächtigte. Zunächst galt es zu ergründen, worauf denn überhaupt die Spannung der Kapsel des Auges beruhe, sodann, wie gross sie unter normalen Verhältnissen sei, und endlich, durch welcherlei Vorgänge die Höhe derselben beeinflusst werde. Man hat nun auf verschiedene Weise versucht, diesen Fragen näher zu treten. Der eine Weg war der mit Hülfe der Ophthalmotonometrie, womit jedoch nicht der Augen-

---

1) Die folgenden Experimente wurden in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Hölzke, früherem I. Assistenten an der Erlanger Augenklinik, angestellt, und hat derselbe im Archiv für Ophthalmologie bereits eine kurze Mittheilung über die Resultate gegeben.

druck, wie wir es der Kürze halber nennen wollen, direct gemessen wird, sondern vielmehr aus den durch bestimmte Krafteinwirkungen erzeugten Formveränderungen des Bulbus, oder aus der zu einer bestimmten Formveränderung nöthigen Kraft Schlüsse gezogen werden. Es bedarf keiner eingehenderen Begründung, dass diese Methode, wenn sie auch im Allgemeinen einen Ausdruck für die Höhe des Augendruckes zu bieten im Stande ist, doch nur in sehr beschränktem Maasse ausreicht und zumal, wenn es sich um Constatirung rasch auftretender, oft unbeträchtlicher, aber deshalb für die wissenschaftliche und praktische Verwerthung durchaus nicht unwichtiger Schwankungen handelt, absolut unzulänglich ist. Der auf anderen Gebieten der experimentellen Physiologie schon zu sehr grosser Ausbildung gelangten Druckbestimmungsmethode mit Anwendung von direct communicirenden Manometern stellten sich beim Auge von vorneherein sehr grosse Schwierigkeiten entgegen, welche auch heute trotz der mannigfachsten Verbesserungen noch nicht vollständig überwunden sind, so dass die damit gewonnenen Resultate, sobald man auf die absoluten Druckhöhen grossen Werth verlegt, immer noch nicht als unanfechtbar gelten können. Indessen ist nicht zu leugnen, dass man durch grosse Uebung in der Benutzung der Instrumente und durch möglichst exacte Vermeidung der bekannten Fehlerquellen zu ziemlich regelmässigen Ergebnissen gelangen kann. Man kann dies so recht nur dann beurtheilen, wenn man selbst eine grössere Reihe derartiger Versuche angestellt hat, weil einem nur so eine Menge kleiner, aber deshalb doch oft schwer wiegender Fehlerquellen und die Möglichkeit ihrer Vermeidung klar wird. Jeder aber, der sich ernstlich einige Zeit mit der Sache befasst hat, wird nach unserer Meinung zu der Ueberzeugung gelangen, dass die manometrische Druckbestimmung am Auge zu grosser Vollkommenheit gebracht werden kann, namentlich wenn man nicht auf die absoluten Druckhöhen, sondern mehr auf die unter natürlichen oder künstlich herbeigeführten Verhältnissen auftretenden Druckschwankungen den Nachdruck legt, und dass für die Bestimmung der letzteren eigentlich nur diese Methode mit Erfolg anwendbar ist.

Die Frage, ob denn der vorliegenden Arbeit irgend ein wissenschaftliches Bedürfniss zu Grunde liege, oder ob nicht durch die ziemlich reichlichen Untersuchungen der letzten Decennien alles zu Erreichende geleistet sei, werden wir beantworten, nachdem wir einen kurzen Rückblick auf die darüber vorhandene Literatur und die wichtigsten darin angegebenen Resultate geworfen haben. Wir beabsichtigen jedoch nicht eine Inhaltsangabe dieser Arbeiten zu bringen,

sondern nur dasjenige anzuführen, was für unsere Untersuchungen von Interesse erscheint.

Die ersten manometrischen Bestimmungen des intraocularen Druckes stammen von Grünhagen.[1]) Er gibt uns eine genaue Beschreibung des benutzten Instrumentes. Es bestand aus einer Art von Troicart, an welchem durch eine seitliche Oeffnung ein Manometer angebracht war. Der Theil der Röhre, welcher zwischen dem Quecksilber des Manometers und dem Kammerwasser lag, wurde, um eine Mischung zu verhindern, mit Oel gefüllt. Vor der Einführung wurde in dem einen Schenkel des Manometers, dessen Nullpunkt notirt war, durch Aufgiessen von 15—20 Mm. Hg ein dem gewöhnlich gefundenen Druck entsprechender Ueberdruck herbeigeführt. Hierauf wurde die Cantüle 2,5 Mm. weit in die Augenkammer vorgestossen. Hatte man beim Aufgiessen die richtige Druckhöhe errathen, so konnte man sofort ablesen; traten jedoch Schwankungen auf, wie gewöhnlich, so musste man vor jeder Ablesung immer wieder Quecksilber nachgiessen, eventuell auch entfernen, damit der Stand der Flüssigkeitssäule zum Kammerwasser und somit integrirende Versuchsbedingungen immer die nämlichen seien. Nach Herstellung der Communication zeigten sich immer kleine Schwankungen der Quecksilbersäule, welche theils durch den Herzschlag, theils durch die Athmung, zuweilen auch durch zufällige Beeinflussungen (Druck von aussen u. s. w.) bedingt waren. Als Versuchsmaterial benutzte er Katzen und Kaninchen, welche gewöhnlich mit Morphium narkotisirt waren und vor dem Versuch ins Auge etwas Atropin eingeträufelt bekamen. Anfangs waren seine Resultate sehr schwankend; dieselben wurden jedoch viel gleichmässiger, als er zur Narkose Curare benutzte, wodurch fast alle äusseren Beeinflussungen, wie Lidschlag u. s. w. eliminirt wurden. Als ein für die Beurtheilung der Brauchbarkeit bemerkenswerthes Resultat verdient erwähnt zu werden, dass bei Thieren, welche während des Versuches starben, dasjenige Manometer, welches intra vitam eingeführt und über den Eintritt des Todes hinaus liegen geblieben war, genau so hoch zeigt, wie ein anderes, welches erst nach dem Tode auf dem anderen Auge eingeführt wurde. Eine unangenehme Beigabe, die sicher nicht ohne Beeinflussung der Druckhöhe bleibt, ist die öfter wiederkehrende Nothwendigkeit des Aufgiessens und Entfernens von Quecksilber, was besonders in der ersten Zeit des Versuches zu wiederholten

---

1) Ueber intraocularen Druck. Berliner klin. Wochenschr. No. 24 (1866) und „Untersuchungen, den intraocularen Druck betr.“ Zeitschr. f. rat. Med. 3. XXVIII. S. 238—248.

Malen vorgenommen werden muss, da es oft sehr lange dauert, bis eine einigermaassen constante Druckhöhe besteht. In fast allen Fällen war die Pupille trotz Atropinisirung stark verengt; Grünhagen führt dies einerseits auf Streifung der Iris beim Einführen der Canüle, andererseits auf den Abfluss von Kammerwasser oder auf sonstige den Trigeminus reizende Verhältnisse zurück. Dadurch soll reflectorisch der Druck erhöht werden, wie er es auch bei Anwendung anderer Reizmittel (Nicotin, Argent. nitr., Kreosot) findet. Diese Fehlerquelle, wie es Grünhagen selbst bezeichnet, soll leicht vermieden oder wenigstens ganz unschädlich gemacht werden können durch die Wahl geeigneter Versuchsthiere, wie sie uns in den Katzen zu Gebote stehen. Diese reagiren nur sehr wenig auf derartige Reize, so dass die daraus entspringende Beeinflussung der Resultate ganz vernachlässigt werden kann, zumal wenn man, wie auch er, auf die Druckhöhen an sich kein Gewicht legt.

So ziemlich zur selben Zeit erschien eine Versuchsreihe von Adamük.[1]) Er benutzte ein Manometer, dessen vorderes Ende zu einer Spitze ausgezogen war. Diese Spitze wurde durch eine vorgebahnte Oeffnung meist ohne Abfluss von Kammerwasser direct in die Kammer vorgestossen. Die Versuchsthiere, Katzen und Hunde, wurden mit Opium oder Chloroform narkotisirt. Es dauerte meist sehr lange (oft bis zu einer Stunde), bis eine constante Druckhöhe erreicht war; jederzeit constatirte er Athmungs- und Pulsschwankungen. Als mittlere Druckhöhe bezeichnet Adamük für die Katzen 24,2 Mm. Hg. Er suchte auch die den Druck bedingenden Verhältnisse experimentell zu erforschen. Zunächst zeigt er die Abhängigkeit vom Blutdruck: Verschluss der gleichseitigen Carotis verursacht rasches Sinken des Druckes, dem aber bald wieder ein allmähliches Steigen bis zur Norm folgt; Verschluss der Venen (V. jug. ext. und int.) bedingt unbedeutende Steigerung; Durchschneiden des Halssympathicus ist von einer Druckerniedrigung begleitet, während die Reizung des Kopfendes des gleichen Nerven eine beträchtliche Drucksteigerung hervorruft, der aber bald ein Sinken folgt, welches auch noch in die reizfreie Zeit hinüber reicht. Auch bei verschlossener Carotis hatte die Sympathicusreizung den gleichen Erfolg. Ferner will Adamük bei der Reizung dieses Nerven ausser der Erweiterung der Pupille ein Hervortreten des Augapfels aus der Orbita beobachtet haben. Er sucht den Grund dieser Druckveränderungen in der Binnenmuscu-

1) Manometrische Bestimmungen des intraocularen Druckes. Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. No. 36. 1866. S. 561 f.

latur des Auges. Nach Atropingaben soll die Reizung des Sympathicus anfangs nicht druckerhöhend gewirkt haben. Ausserdem bemerkt er noch, dass Atropin den Druck erniedrige, Ext. fabae Calabaricae steigere, Morph., Opium u. s. w. vermindere.

Einige nicht unwichtige Notizen finden sich in einer gemeinsamen Arbeit von Völckers und Hensen.[1]) Sie constatiren, dass mechanisches Eintreiben von Flüssigkeit neben der Drucksteigerung eine Erweiterung, Aussaugen eine Verengerung der Pupille bewirke. Eine Aenderung der Druckhöhe (die sie auf 50—60 Ctm. Wasser ansetzen) bei der Accommodation konnten sie, trotzdem ihre Wassermanometer sehr empfindlich waren, nicht nachweisen; jedoch konnten sie beobachten, dass ein Glaskörperbruch bei angestrengter Accommodation sich vorbauche, beim Nachlassen abflache.

Hier sei auch die Stelle, um einer Beobachtung Förster's[2]) Erwähnung zu thun, wonach an einer kleinen penetrirenden Hornhautwunde beim Sehen in die Ferne das Kammerwasser sich deutlich in die Höhe bewegte, ja oft überlief, während es bei Accommodation in die Nähe wieder sank. Gleiche Beobachtungen berichtet Coccius[3]), welcher jedoch die ganze Erscheinung auf Wirkung der Musculi recti zurückführt.

Auch Wegner[4]) stellte eine grössere Anzahl von manometrischen Bestimmungen an. Die Anordnung stimmt im Ganzen mit der Grünhagen's überein, nur nimmt er keinen Anstand, bewegliche Theile, wie einen Gummischlauch, zur Herstellung der Communication zwischen dem Manometer und der Canüle zu benutzen. Er macht auf die grossen Schwierigkeiten der Versuche aufmerksam; auch er musste immer lange warten, bis ein einigermaassen constanter Druck erzielt war. Als die wichtigsten Resultate, die er fand, erwähnen wir die Druckherabsetzung durch Atropin, sowie durch Sympathicusdurchschneidung, für welche beide nach Wegner der Grund in einer auf Lähmung beruhenden Gefässerweiterung zu suchen ist. Auch Trigeminusdurchschneidung soll in ähnlicher Weise wirken.

Kurze Zeit nachher erschien eine neue Arbeit von Adamük[5])

---

1) Studien über die Accommodation. Centralbl. f. d. med. Wissensch. No. 46. 1866. S. 721.

2) Accommodationsmechanismus. Zehender's Monatsblätter. II. S. 74.

3) Der Mechanismus der Accommodation des menschlichen Auges. Leipzig. S. 107.

4) Experiment. Beitr. zur Lehre vom Glaukom. Arch. f. Ophthalmol. XII. II. 1.

5) Zur Lehre vom Einfluss des Sympathicus auf den inneren Augendruck. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1867. S. 433—436.

(1867), in welcher jedoch nur sehr wenig neue Thatsachen, dagegen theoretische Erklärungsversuche hauptsächlich über die Wirkung der Sympathicusreizung vorgebracht werden. Er hebt hervor, dass er die Drucksteigerung bei Reizung des Sympathicus auch bei abgeklemmten Carotiden habe beobachten können, der Grund dafür sonach nicht in Aenderungen der Circulation liegen könne, und kommt zuletzt zu der Ueberzeugung, dass die intrabulbäre Musculatur die Druckveränderungen hervorrufen müsse. Von dieser sei wieder auszuschliessen die Irismusculatur, da ihr Spiel nach seinen Versuchen ohne messbaren Einfluss sei, ebenso der Accommodationsapparat, der ja vom Oculomotorius innervirt wird. Folglich kann man nach seiner Ansicht die Druckerhöhung nur der Wirkung des allein noch übrigen Tensor chorioideae (Müller'scher Muskel) zuschreiben, der ja bei seiner Contraction den Glaskörper nach vorne pressen müsse.

1868 publicirten v. Hippel und Grünhagen[1]) eine ausführliche Arbeit, in welcher sie zunächst die Fehlerquellen aufzählen, aber auch die Art ihrer Vermeidung angeben und die Unschädlichkeit der nicht zu vermeidenden nachweisen. Statt des Oels benutzen sie nunmehr in dem Theil zwischen Quecksilber und Kammerwasser reines Wasser; dass der Apparat nur aus starrem Material bestehe, wird nochmals als besonderer Vorzug hervorgehoben. Aus der Vertheidigung der Methode (sie kannten bereits Stellwag's im Folgenden zu erwähnende Arbeit) heben wir den einen Punkt hervor, dass die Reizung der Cornea durch sehr geschickte Einführung und durch Wahl geeigneter Versuchsthiere, besonders der Katzen, zu einer ganz geringfügigen Fehlerquelle gemacht werden könne, welcher Ausführung wir uns nach unseren Erfahrungen vollständig anschliessen können.

Die Arbeit berücksichtigt ebenfalls in erster Linie die Theorie der Nervenwirkungen. v. Hippel und Grünhagen konnten bei Einbringung von Atropin oder Eserin durchaus keine Druckveränderung constatiren. Hierin liegt eine Thatsache, die für die Beurtheilung der Versuchsanordnung etwas Misstrauen Erweckendes in die Wagschale legt. Denn Druckänderungen sind bei Anwendung dieser Mittel ganz sicher vorhanden. Dem Ciliarmuskel räumen sie keinen Einfluss auf die Druckhöhe ein. Die Thatsache der Drucksteigerung bei Sympathicusreizung wird als feststehend angenommen; umsomehr schwanken die Erklärungen. Im Allgemeinen sei der Augendruck

1) Ueber den Einfluss der Nerven auf die Höhe des intraocularen Druckes. Archiv. f. Ophthalmol. XIV. 5. S. 219—258.

in seiner Grösse und seinen Schwankungen dem Blutdruck proportional. Die höchsten Steigerungen des Drucks würden durch Reizung des Trigeminus bewirkt, welchem sie eine specifische, die Secretion beeinflussende Wirkung vindiciren. Die Reizung des Trigeminus wurde durch Einstechen von Elektroden in die Medulla oblongata vorgenommen. Nach unserer Ansicht lässt diese Art der Application des Reizes den Grund der Drucksteigerung viel mehr in einer Erregung des Gefässcentrums, als in einer Reizung des Trigeminus suchen. Auch andere Arten der Trigeminusreizung, wie das Aufstreichen von Nicotin, Kreosot, Calabarextract u. s. w. auf die Cornea, sollen die gleiche druckerhöhende Wirkung haben, nur in geringerem Grade.

Wenn für einen, der vor Beginn einer Versuchsreihe über manometrische Augendruckbestimmungen gewissermaassen zur Einführung in die Sache die Literatur ausführlich durchgeht, das bisher Behandelte im Ganzen recht ermunternd genannt werden kann, so haben wir jetzt eine der bedeutendsten Arbeiten auf diesem Gebiete zu besprechen, die sehr geeignet ist, nicht nur allzu kühne Illusionen zu zerstören, sondern sogar eine gewisse Muthlosigkeit gegen das zu Unternehmende hervorzurufen. Wenigstens ist es dem Verfasser so ergangen, als er der chronologischen Aufeinanderfolge gemäss die Arbeit von Stellwag von Carion[1]) las. Doch gestehe ich diese Bedenken sehr gerne zu, umsomehr, als ich durch die trotz der Bedenken mit vollem Eifer durchgeführte Versuchsreihe zu der Ueberzeugung gelangt bin, dass ich mit voller Berechtigung ein günstigeres Urtheil über die Sache fällen darf und muss. Eigentlich verwirft Stellwag die manometrische Druckbestimmungsmethode im Auge vollständig. Einerseits sei es sehr schwierig, einen vollständigen Abschluss für das Kammerwasser beständig zu erhalten, dann könne man immer erst nach langen Hin- und Herschwankungen die Quecksilbersäule ablesen, was doch nicht den normalen Verhältnissen entspräche; andererseits mache die Aequilibrirung des Augendruckes, d. h. die Herstellung einer derartigen Compensation, dass keine Flüssigkeit aus dem Auge aus- noch in dasselbe eintrete, fast unüberwindliche Schwierigkeiten. Ein Beweis für die nach der Einführung durchaus veränderten Verhältnisse liege in dem Auftreten von Puls- und Athmungsschwankungen, von denen am unversehrten Auge nichts zu erkennen sei, weder mit dem Spiegel, noch auf andere Weise. Auch trete fast immer eine Verengerung der Iris ein, die selbst der Atropinwirkung Widerstand leiste. Nur so viel gesteht auch er zu, dass die

1) Der intraoculare Druck u. die Innervationsverhältnisse d. Iris. Wien 1868.

Methode genüge, um Druckschwankungen zu constatiren, und da dies für uns die Hauptsache ist, müssen wir uns damit genügen lassen. Sehr lehrreich und recht erschöpfend sind Stellwag's Auseinandersetzungen über diejenigen Verhältnisse, welche einen Einfluss auf die Höhe des Augendruckes ausüben.

Vor Allem räumt er den Aussenmuskeln des Auges und der glatten sogenannten Orbitalmusculatur, die in ihrer Wirkungsweise als Antagonist der M. recti gelten könne, sehr grosse Wirkungen auf die Höhe des Druckes ein. Die glatte Musculatur wird vom N. symp. versorgt, und demgemäss soll Durchschneidung dieses Nerven ein Zurücktreten des Bulbus in die Orbita, Reizung ein Vordrängen aus derselben zur Folge haben. Den intrabulbären Muskeln spricht Stellwag jegliche Beeinflussung der Druckhöhe ab, indem er alle bis dorthin geltenden Beweisgründe zu widerlegen sucht und zum Theil entkräftet, den directen Beobachtungen Adamük's die negativen Resultate Grünhagen's gegenüberstellt.

Die Möglichkeit, dass Filtrationsveränderungen im Augeninnern einen wichtigen Factor bei den Druckschwankungen spielen sollten, wird ebenfalls als nicht sehr ins Gewicht fallend abgewiesen, das wesentliche Moment sei immer der Blutdruck, resp. die Füllung der Gefässe; jedoch glaubt Stellwag, dass der Druck im Auge unter normalen Verhältnissen nur sehr geringen Schwankungen unterliege, weil das Gefässsystem des Auges eine Menge regulatorischer Vorrichtungen enthalte, die im Verein mit der Spannung der elastischen Bulbuskapsel jegliche Ueberfüllung und übermässige Entleerung der Binnengefässe vollständig zu compensiren im Stande wären. Regelmässige Druckschwankungen, wie sie bei Manometerbestimmungen ziemlich constant gefunden werden, beständen im normalen unversehrten Auge bestimmt nicht, wofür verschiedene Gründe, welche besonders auf Spiegeluntersuchungen beruhen, angeführt werden. Wir werden auf diesen Punkt weiter unten zurückkommen. Die Besprechungen über die Pathogenese des Glaukoms, sowie über den Einfluss abnorm hoher und abnorm niedriger, künstlich herbeigeführter Spannungen der Bulbuskapsel sind sehr lehrreich und grossentheils überzeugend, bieten jedoch wenig, was in directem Bezug zur vorliegenden Arbeit steht.

Die Frage, ob ein Wechsel des Pupillendurchmessers Veränderungen des Binnendruckes bedingen könne, bleibt nach Stellwag eine offene, wiewohl er sich der verneinenden Ansicht zuneigt. Eine Veränderung in der Füllung der Blutgefässe, resp. der Blutvertheilung findet jedoch bei jeder Pupillenänderung unzweifelhaft

statt. Eine wirkliche Förderung der Frage, ob Atropin Druckverminderung oder Drucksteigerung u. s. w. bedinge, ist in den überaus scharfsinnigen Besprechungen der Theorie ihrer Wirkungsweise nicht enthalten. Es ist auch in der That ausserordentlich schwer, bei der Concurrenz so vieler einschlägiger Beobachtungen und den wechselseitigen Beziehungen zwischen Blutdruck, Füllung der Augengefässe und den im Bulbus enthaltenen Compensationsvorrichtungen dieser Frage theoretisch zu Leibe zu rücken und ist zunächst durch zahlreichere Versuche die Feststellung der betreffenden Facta unbedingtes Erforderniss. Auch die Untersuchungen über die Innervationsverhältnisse der Iris liegen den folgenden Betrachtungen ziemlich ferne.

Wir haben nun noch zweier Abhandlungen von Adamük [1]) Erwähnung zu thun, denen wir jedoch wenig neue Thatsachen entnehmen. Im Wesentlichen sind es Streitschriften gegen v. Hippel und Grünhagen [2]), welche ebenfalls im Jahre 1869 eine Fortsetzung ihrer Arbeit: „Ueber den Einfluss der Nerven auf die Höhe des intraocularen Druckes", brachten.

Während Letztere in der Zahl der den Druck beherrschenden Nerven den Trigeminus durchaus in den Vordergrund stellen und ihm nicht nur einen Einfluss auf dem Umwege des Reflexes, sondern einen ganz unmittelbaren durch directe Veränderung der Gefässweite (sei es nun durch Secretionsanregung oder durch Verminderung der Filtrationswiderstände) zuschreiben und dem Sympathicus nur eine regulirende Function lassen, hält Adamük in beiden Arbeiten durchaus an der prävalirenden Stellung des Sympathicus fest und gesteht andere Nerveneinflüsse fast durchweg nicht zu. Er sagt: „Alles was bisher bei experimenteller Reizung des Sympathicus oder Trigeminus beobachtet ist, lässt sich aus den Veränderungen der intraocularen Circulation und des Gefässtonus durch die rein mechanische Function erklären und zu der Annahme, es gebe Nervenfasern, welche im Auge auf die Filtration und Ernährung eine specifische Beeinflussung ausübten, ist bis jetzt kein Grund vorhanden."

In der an die hier besprochenen Thatsachen bei Gelegenheit der Sitzung der ophthalmologischen Gesellschaft zu Heidelberg sich anschliessenden Discussion äussert sich A. Weber [3]) dahin, dass die bisherigen Untersuchungen, da sie nur auf den Druck in der vor-

1) (1868) Noch einige Bemerkungen über den intraocularen Druck. Zehend. Monatsbl. VI. und Wiener akad. Sitzungsber. (Mathematik) Bd. 59. II. 1869.

2) Arch. f. Ophth. 1868. 1. S. 265.

3) Sitzungsber. d. ophth. Gesellschaft. Zehender Monatsbl. 1868. VI. S. 395.

deren Augenkammer Rücksicht nähmen, einseitig und in Folge dessen ungenau seien. Zwischen dem Druck in der Kammer und dem im Glaskörperraum beständen sicher häufig Differenzen, welche sich bei den gegebenen Einrichtungen im Auge nur schwer und langsam ausgleichen könnten. In der That ist zu gestehen, dass es überaus wünschenswerth ist, gerade diesen Punkt in gebührender Weise berücksichtigen zu können; indess sind die Schwierigkeiten, da das Corp. vitr. so dickflüssig ist, ausserordentlich gross. Eine Anzahl von Messungen ist indess angestellt und ist sowohl durch diese (Adamük, Monnik), als durch theoretische Beweisgründe (Leber) als ziemlich bestimmt angenommen, dass wenigstens im physiologischen Zustande eine nennenswerthe Druckdifferenz zwischen beiden Räumen nicht bestehe. Doch glauben wir selbst, dass dieser Einwand auch nach dieser Widerlegung noch einen Grad von Berechtigung in sich schliesst. Bei gleicher Gelegenheit spricht sich v. Graefe dahin aus, dass nach seiner Ueberzeugung, nachdem anerkannt sei, dass die Zonula Zinnii einen Theil des Glaskörperdruckes trage, die Contraction des Tensor chorioideae einen Einfluss auf den Druck haben müsse. Die bisher nach dieser Richtung negativ ausgefallenen Resultate müssten in der Versuchsanordnung liegen.

Die schon früher aufgestellte Behauptung, dass Atropin den Augendruck herabsetze, hält Adamük auch in dieser späteren Veröffentlichung[1]) durchaus fest. Die Erniedrigung sei unbedeutend, betrage nie über 6 Mm. Hg. Die locale Atropineinwirkung neutralisire durch Gefässverengerung den Blutdruck und vermindere gleichzeitig die Transsudation. Auf die angeführten Beweisgründe gehen wir hier nicht näher ein. Die sehr fleissigen und an Resultaten reichen Untersuchungen Monnik's können wir, da sie nicht durch directe Messung, sondern durch Tonometrie gewonnen sind, hier übergehen. Feine Differenzen, auf welche es hierbei ankommt, können nach unserer Ueberzeugung mit dem Tonometer nicht bestimmt werden. Das Gleiche gilt über die mit mannigfach verbesserten Tonometern von Snellen, Burchard u. A. angestellten Versuchsreihen.

In seiner Inauguraldissertation berichtet E. Pflüger[2]), dass er bei seinen Versuchen, welche sich hauptsächlich auf Vergleich zwischen manometrischen und tonometrischen Druckbestimmungen beziehen,

1) De l'action de l'atropine sur la pression intraoculaire. Ann. d'oculist. T. 63. p. 108—113.

2) Beiträge zur Ophthalmotonometrie. Archiv f. Augen- u. Ohrenheilkunde. II. 2. S. 1—49.

bei Atropinisirung in etwa $^4/_5$ der Fälle eine deutliche Druckherabsetzung gefunden habe, nur einmal eine Druckerhöhung.

Morano fand Drucksteigerung bei Reizung der Cornea, besonders mit Arg. nitr.

Eine neue Reihe wichtiger Aufschlüsse wird uns aus der Zeit geboten, in welcher die Druckherabsetzung als therapeutisches Agens angestrebt wurde durch eine Reihe von Mitteln, besonders das von Laqueur empfohlene Physostigmin. Die wichtigste Arbeit in dieser Hinsicht ist die von Laqueur.[1]) Zunächst kämpft er gegen die allgemein verbreitete Ansicht, dass Atropin den Druck herabsetze, während doch wenigstens am glaukomatösen oder zu Glaukom disponirten Augen man oft geradezu eine acut drucksteigernde Wirkung zu wiederholten Malen habe constatiren können und müssen; nach seiner Ansicht ist „das Atropin ein den intraocularen Druck erhöhendes Mittel, dessen Wirkung aber nicht in die Erscheinung tritt, so lange die die Circulation regulirenden Einrichtungen gut functioniren.“ Die übrigen Auseinandersetzungen beziehen sich auf die Wirkung des Physostigmins, worüber uns nur ganz wenig Versuche zu Gebote stehen, so dass wir uns lieber eines Urtheils enthalten.

Ziemlich gleichzeitig mit ihm arbeitete auch Lucius[2]) über diesen Punkt. Er constatirte eine exquisite druckvermindernde Wirkung des Eserins und empfiehlt aus dieser Rücksicht dessen Anwendung bei Glaukom. Gleiche Beobachtungen rühren von Landesberg und Lange her.

Sehr energisch rüttelt Ad. Weber[3]) an der alten Lehre von der druckvermindernden Wirkung des Atropins. Im gesunden Auge werde durch Atropin der Druck in der Vorderkammer immer erhöht, während es den im Glaskörperraum bisweilen etwas herabsetzt. Eserin erniedrige den Druck in der Vorderkammer sehr beträchtlich. Die Messungen hierzu sind leider mit dem Tonometer angestellt, ergeben aber so übereinstimmende Resultate, dass ihnen eine grosse Glaubwürdigkeit zukommt. Auch die Versuche v. Wecker's stimmen in Betreff der Wirkung der beiden Alkaloide mit dieser Ansicht überein.

Auf anderem experimentellen Wege kam W. Reinhard zu ziemlich ähnlichen Resultaten. Er erzeugte bei Kaninchen durch Abkratzen Hornhautgeschwüre und zog aus dem Verhalten des Ge-

---

1) Ueber Atropin und Physostigmin und ihre Wirkung auf den intraocularen Druck. Arch. f. Ophthal. XXIII. 3. S. 149.

2) Ueber die druckvermindernde Wirkung des Extr. fab. Calabaricae. Centralblatt f. d. med. Wissensch. No. 24. S. 421.

3) Ueber Calabar u. seine therapeutische Verwendung. Arch. f. Ophth. XXIII.

schwürsgrundes Schlüsse auf die Höhe des Binnendruckes. Seine Zusammenfassung lautet dahin, dass mit feststehender Sicherheit Eserin den Vorderkammerdruck herabsetzt, Atropin denselben erhöht. Die druckherabsetzende Wirkung des Eserins soll stärker sein, als die druckerhöhende des Atropins. Inwieweit das Irisspiel selbst von Einfluss sei, weiss er nicht anzugeben. Jedenfalls seien ihm nicht allein die Druckveränderungen zuzuschreiben.

In neuester Zeit spielt die Frage wieder eine grosse Rolle und hat erst bei der letzten ophthalmologischen Versammlung zu Heidelberg auf der Tagesordnung gestanden; wie wichtig es ist, dass die Frage im Vordergrunde der Forschung bleibe, beweist die Thatsache, dass eben bei dieser Gelegenheit Pflüger[1]) den Satz aussprechen konnte: „Atropin vermindert unter physiologischen Verhältnissen den intraocularen Druck, Eserin erhöht denselben primär; dieser Satz besteht zu Recht, bis ein vollgültiger Gegenbeweis geliefert ist". Er bemüht sich auch Erklärungen für dieses Verhalten zu geben. In Betreff der Eserinwirkung ist hervorzuheben, dass auch Pflüger zugibt, dass die primäre Steigerung des Augendruckes, die er immer constatirt hat, sehr wohl durch eine folgende vermehrte Ausscheidung von Kammerwasser in Folge der Eröffnung der Abflusswege und dadurch bedingte Druckverminderung nicht nur compensirt, sondern sogar übercompensirt werden könne. Er selbst hat darüber keine Erfahrung, da bei seinen Versuchen die Canüle meist schon nach einer Stunde durch das Exsudat einer rasch entstehenden plastischen Iritis verstopft wurde. Die Weite der Pupille soll wenigstens unter physiologischen Verhältnissen ohne jeglichen Einfluss auf die Höhe des intraocularen Druckes sein.

Der manometrischen Druckbestimmungsmethode lässt Pflüger alle Gerechtigkeit widerfahren, indem er zugesteht, dass exact angestellte Versuche ganz vertrauenswürdige Resultate lieferten. Dem Ausspruch, dass ein richtig angestellter Manometerversuch nicht leicht sei und erst gelernt werden müsse, wird Jeder, der sich selbst darin probirt hat, aus voller Ueberzeugung beipflichten.

Wenn wir nun nach diesen einleitenden Vorstudien die Frage, ob denn zu den vorliegenden Untersuchungen über die Beeinflussungen des intraocularen Druckes durch die beiden, so viel gebrauchten Alkaloide irgend ein wissenschaftliches Bedürfniss vorliege, wiederholen, so wird uns wohl Jeder beipflichten, dass wir die Antwort zu unseren Gunsten ausfallen lassen.

1) Bericht über die XIV. Versammlung der ophthalmol. Gesellschaft. Heidelberg 1882. S. 138.

Die folgenden Versuche wurden von mir im letzten Quartal des vergangenen Jahres in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Höltzke, damaligem Assistenten an der hiesigen Augenklinik, im Laboratorium des Erlanger physiologischen Instituts angestellt. Sowohl Herr Prof. Sattler als Herr Prof. Rosenthal, meine hochverehrten Lehrer, haben an unserer Arbeit regen Antheil genommen und sei ihnen an dieser Stelle für die Unterstützung und Förderung unserer Arbeit, die wir ihren erfahrenen Rathschlägen verdanken, der tiefgefühlteste Dank dargebracht. Herrn Dr. Höltzke aber, dem ich die Anregung dazu verdanke und mit dem ich so manche Stunde in ernster Arbeit und freudigem vereinten Streben zugebracht, werde ich immer ein dankbares Andenken bewahren.

Zuerst gedenke ich eine genaue Beschreibung unserer Versuchsanordnung zu geben, da sie ja für die Beurtheilung der erzielten Resultate wohl das Wichtigste sein dürfte. Zunächst haben wir uns natürlich bemüht, die schon bekannten Anforderungen, welche zum Gelingen nöthig sind, aufs Genaueste zu erfüllen. Leber gibt uns davon im Handbuch von Graefe und Sämisch, Bd. II. 2. S. 370 eine genaue, auf Grund eigener Versuche gewonnene Zusammenstellung.

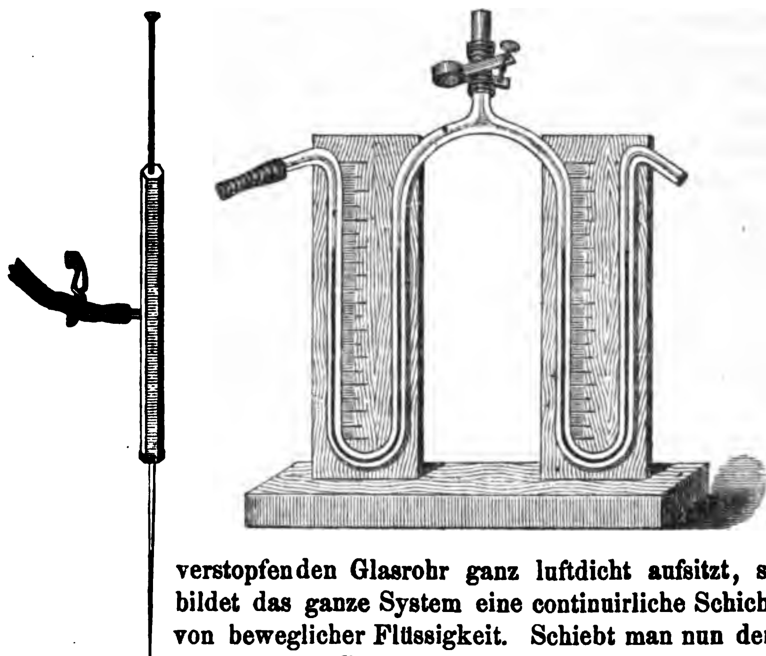
Ich glaube behaupten zu können, dass es uns gelungen ist, allen den dort aufgeführten Anforderungen in höherem Maasse, als es bisher geglückt ist, gerecht zu werden. Wir haben uns alle bisher erreichten Verbesserungen zu Nutze gemacht und uns selbst bemüht, noch weitere, wo es thunlich war, anzubringen. Als sehr werthvolles Vermächtniss übernahmen wir von Leber die Verwendung einer Canüle mit seitlicher Oeffnung, welche durch Punction in die Kammer eingeführt und durch Gegenpunction in derselben fixirt wurde. Es scheint mir damit eine wesentliche Verbesserung erzielt zu sein, indem die Lage der leichten, von dem Bulbus mit einer geringen Unterstützung ohne Zerrung tragbaren Canüle unter allen Verhältnissen die gleiche bleibt, selbst bei ziemlich heftigen Bewegungen des Bulbus und des ganzen Thieres. Man muss dann natürlich zur Herstellung der Communication mit dem sicher zu fixirenden Manometer einen beweglichen Gummischlauch einschalten. Um hier diesen Punkt sogleich zu erledigen, so finde ich, dass die Schädlichkeiten, die durch einen solchen herbeigeführt werden können, von Grünhagen bei Weitem überschätzt wurden. Wählt man einen Schlauch aus sehr gutem, ziemlich dicken Kautschuk, so dürfte jede Fehlerquelle ausgeschlossen sein.

Unsere Canüle bestand aus einer konisch zugeschliffenen Hohlnadel, auf deren Construction wir grosse Sorgfalt verwendeten. Die-

selbe war am vorderen Ende etwa so dick wie die einer Pravaz'schen Spritze. Es kommt alles darauf an, dass die Spitze so construirt ist, dass einerseits beim Vorschieben keine Flüssigkeit austritt, andererseits darf aber die Dicke der Canüle nicht zu stark zunehmen, weil sonst das Vorschieben nicht ohne starke Compression des Bulbus und ohne bleibende Verziehung mit dadurch bedingter Zerrung und Quetschung der Hornhaut gelingt. Die Spitze wird am besten leicht lanzettförmig gewählt, weil dies die Einführung sehr erleichtert; jedoch muss der darauf folgende Hals die Verstopfung unmittelbar und vollständig herbeiführen. Nach langem Probiren gelang es uns endlich mit Hülfe des Herrn Universitätsmechanikers Reiniger eine Canüle zu construiren, die nach beiden Seiten hin allen billigen Anforderungen entsprach. An die Canüle war zunächst ein möglichst leichter, der Länge nach durchbohrter Halter aus Hartgummi angeschraubt, an welchem ein seitlich unter rechtem Winkel abgehender Ansatz zur Verbindung mit einem zum Manometer führenden Gummischlauch diente. In der Axe des ganzen Instrumentes war ein dünnes, wasserdicht verschliessendes Stilet verschiebbar, welches, wenn es vorgeschoben wurde, die seitliche Oeffnung der Canüle verlegte und nur in zurückgezogener Stellung freie Communication zwischen der Canüle (resp. Kammerwasser) und Gummischlauch (Manometer) zuliess. Es ist von der grössten Wichtigkeit, dass alle Abschlüsse durchaus luftdicht sind, indem, wie wir uns zu wiederholten Malen überzeugen konnten, selbst die kleinste eingedrungene Luftblase die Empfindlichkeit unserer Anordnung bedeutend beeinträchtigte, wie es sich ja aus der Enge des angewandten Röhrensystems leicht erklären lässt. Durch einen etwa 10 Ctm. langen dickwandigen Gummischlauch mit engem Lumen steht nun die seitliche Röhre in Verbindung mit dem Manometer.

Zuerst verwendeten wir ähnliche Manometer wie unsere Vorgänger. Allein es schien uns die sehr wichtige Forderung, zu verhindern, dass aus der Kammer keine Flüssigkeit aus-, noch solche in dieselbe eintrete bei dieser Anordnung, selbst wenn man mit sehr engen Röhren arbeitet, unausführbar zu sein. Und die Bemühungen, hierfür eine geeignete Abhülfe zu schaffen, führten Herrn Dr. Höltzke zur Construction eines für ähnliche Zwecke ausserordentlich praktischen complicirteren Manometers. Dasselbe besteht nämlich aus zwei Manometern, welche durch eine verbindende Röhre miteinander communiciren; von der Verbindungsröhre geht nach oben ein direct communicirendes Rohr ab, wie es die schematische Zeichnung (s. S. 343) darthut. Ueber dieses letztere stülpt man einen etwa 3—4 Ctm. langen

dickwandigen Gummischlauch mit ziemlich weitem Lumen. Derselbe wird nach oben am zweckmässigsten durch einen kleinen Glasstab abgeschlossen. Füllt man nun beide Manometer in üblicher Weise, also etwa bis in die Mitte der Scala, mit Quecksilber und giesst durch das nach oben abgehende Rohr so lange Wasser nach, bis alle Luft verdrängt ist und auch der Gummischlauch mit dem



verstopfenden Glasrohr ganz luftdicht aufsitzt, so bildet das ganze System eine continuirliche Schicht von beweglicher Flüssigkeit. Schiebt man nun den Glasstab im Gummirohr etwas nach abwärts, so sieht man alle 4 Quecksilberschenkel sich bewegen, die beiden inneren nach abwärts, die beiden äusseren nach aufwärts, und zwar alle 4 um eine gleich grosse Strecke, da sich der Ueberdruck nach beiden Seiten in gleicher Weise fortpflanzt. Gelingt es schon so, durch Verschieben des Glasstabes die Quecksilbersäule, vor Allem also die im Versuche gegen das Auge gerichtete immer in derselben Höhe, resp. derselben Stellung zum Kammerwasser zu erhalten, so ist dies in noch viel feinerer und vollendeterer Weise möglich, wenn man an dem Schlauche eine durch Schraubenvorrichtung verstellbare Klammer anbringt, wie wir es an unseren Manometern gethan haben.

Absolute Bedingung ist natürlich, wir betonen es noch einmal, dass das ganze, ziemlich complicirte System von der Nadelspitze bis

zum letzten 4. Quecksilberschenkel keine einzige Luftblase enthalte. Und gerade die Erfüllung dieser Bedingung macht oft recht erhebliche Schwierigkeiten. Als Füllungsflüssigkeit für den mit der Kammer in Communication tretenden Theil benutzten wir reines Wasser, da die Unschädlichkeit seiner Anwendung durch Hippel und Grünhagen im ersten Theil ihrer gemeinschaftlichen Arbeit (l. c.) nachgewiesen war. Am schwierigsten war es immer, das Eindringen von Luftblasen an den Stellen zu verhindern, wo der mit Wasser gefüllte Gummischlauch über die Röhren hinüber gestülpt werden sollte. Auch hierbei kam uns unsere Manometereinrichtung trefflich zu Statten, indem wir bei diesem Act durch Verengerung des Gummirohres immer Flüssigkeit (Wasser) aus dem vorderen Manometerschenkel austreiben konnten, was sehr viel zur Verhinderung des Lufteintretens beitrug. Die näheren Verhältnisse, die Art der Einführung u. s. w. werden wir etwas später, bei Gelegenheit eines Schemas unserer Versuche anführen. Zunächst wollen wir noch einige äussere Verhältnisse näher besprechen. In der Wahl der Versuchsthiere befolgten wir den von verschiedenen Seiten auf Grund eigener Erfahrungen gegebenen Rath, dass Katzen am geeignetsten seien. Wir haben auch Versuche mit Hunden und Kaninchen gemacht, sind aber immer wieder auf die Katzen zurückgekommen. Fürs Erste waren die verbürgten Ansichten, dass die Reizung der Cornea bei Katzen am wenigsten schädlich einwirke, bestimmend, dann überzeugt man sich aber auch sehr bald, dass die Canüleneinführung am ehesten bei diesen Thieren ohne jegliche schädliche Nebenwirkung (Streifen der Iris, Abfluss von Kammerwasser mit Verengerung der Pupille) erreichbar sei. Dazu trägt sowohl die Festigkeit und Dicke der Cornea, als die beträchtliche Tiefe der vorderen Kammer sehr viel bei. Wir benutzten meistens halb ausgewachsene, $^1/_2$ — $^3/_4$ jähr. Thiere. Zur Narkose verwendeten wir nach mehreren Versuchen mit Chloral, Morphium, Curare in der späteren Zeit immer Chloroform in der auf der Billroth'schen Klinik angewendeten Form:

Chloroform 200,0
Alcoh. abs.
Aether sulf. ana 50,0

da wir finden mussten, dass es so am besten möglich war, immer gerade so viel zuzuführen, als zu einem continuirlichen ruhigen Schlaf nöthig ist. Alle übrigen Mittel liessen uns wegen der Schwierigkeit der richtigen Dosirung keine so ruhige Narkose erreichen. Es ist dieser Punkt ja von keiner einschneidenden Wichtigkeit, doch hängt für die Technik der Versuche sehr viel daran. Katzen sind in den

ersten Augenblicken sehr empfindlich gegen Chloroform; doch lernt man sehr schnell die richtige Art und Weise des Vorgehens. Befestigt waren die Thiere fast immer auf einem grossen Kaninchenbrett, mit dem Bauch nach unten. Da nun einerseits die Kaninchenkopfhalter für Katzen wenig geeignet sind, andererseits uns daran lag, den Kopf möglichst ruhig, und zwar nach allen Richtungen fixirt zu erhalten, verfertigte ich einen kleinen Stab, der uns bei den Versuchen gute Dienste leistete, weshalb ich ihn hier kurz erwähnen will. Es war ein aus Buchenholz gefertigter und mit starkem Blech überzogener bleistiftdicker Stab, welcher seitlich zwei eingekerbte Fortsätze trug, die gerade in die beiden seitlich laufenden Eisenspangen unseres Kaninchenbrettes passten. Die Stange wurde mit einer Schnur in den Mund der Katze festgebunden und dann auf den Eisenspangen befestigt, wodurch die Beweglichkeit nach allen Richtungen äusserst beschränkt war. Zur bequemeren Einführung pflegten wir die äussere Commissur zu schlitzen bis zum Knorpel der Orbita, was meist ohne irgend erheblichen Blutverlust vor sich ging. Das anfangs sehr oft störend, wirkende dritte Lid pflegten wir bei der Contrapunction einfach zu durchbohren, was nicht nur keine Störung hervorrief, sondern sogar die Cantüle wesentlich tragen half und ausserdem eine die Cornea vor Vertrocknung u. a. schützende Decke abgab.

Auf einen Punkt möchte ich hier noch besonders aufmerksam machen, nämlich auf die Wichtigkeit gleichzeitiger Untersuchung beider Augen. Man kann so manche Schwankungen bei einseitiger Ablesung absolut nicht verwerthen, da immer auch spontane Aenderungen in der Höhe des Druckes, besonders abhängig von Schwankungen des Blutdruckes, auftreten können. Hat man aber in beide Augen die Cantülen gut eingeführt (wozu sehr grosse Uebung erforderlich ist), so hat man immer eine Art von Controlversuch. Wenn auf dem einen Auge, nachdem wir irgend etwas vorgenommen, sei es eine Nervendurchschneidung oder Application eines chemischen Stoffes, der Druck steigt, während er auf dem anderen constant bleibt, oder sinkt, so sind wir wohl sicher berechtigt, diese Aenderung auf unseren Eingriff zurückzuführen. Wir werden bei unseren Versuchen sehen, dass wir aus diesen Beziehungen oftmals Vortheil ziehen konnten.

Unsere Versuche währten gewöhnlich 2—3—4 Stunden, wenn nicht vorzeitiger Exitus letalis des Thieres oder sonstige Störungen dieselben vorher beendigten. Mehrere Thiere, welche vom ersten Versuche nur kleine Hornhautflecke aufzuweisen hatten, benutzten wir zweimal zu Versuchen.

Schema eines Versuchs.

Zunächst wurden die Manometer in dem gegen das Auge zugekehrten und in dem zur Compensation dienenden Schenkel durch Ansaugen und Aufgiessen mit Wasser gefüllt, dann die in Zusammenhang mit dem Gummischlauch gehaltene Canüle ebenso vorbereitet, worauf das Stopfstilet vorgeschoben und dadurch nach unten Abschluss bewirkt wurde. Unter Austreiben von Wasser wurden nun beide Theile in Communication gesetzt (wobei das Verhindern von Lufteintritt sehr grosse Schwierigkeiten machte) und hierauf durch ein Serre fine direct vor dem Uebergang in die Canüle der Gummischlauch abgeklemmt. Zum Ablesen des Nullpunktes wurde die Canüle in ein mit Wasser gefülltes Näpfchen, welches ebenso hoch gehalten wurde, als die Canüle nach der Einführung in das Auge im Verhältniss zum Manometer zu liegen kommt, gesteckt, sodann das Serre fine gelöst, das Stopfstilet zurückgezogen und nun im ersten Schenkel, der den Stand der Flüssigkeit zum Kammerwasser kennzeichnet, und im 4. Schenkel, welcher die Höhe des Druckes angibt, abgelesen und notirt. Darnach wurde das Stilet wieder vorgeschoben, das Serre fine wieder angelegt und durch die Schraube ein dem gewöhnlich gefundenen Druck entsprechender Ueberdruck erzeugt, der natürlich nur auf dem rechtsseitigen freien Manometer einen Ausschlag im Stande des Quecksilbers gab. Unterdessen hatte gewöhnlich der eine von uns das Versuchsthier in entsprechender Weise befestigt, narkotisirt und die sonstigen Vorbereitungen (Schlitzen der Commissur u. s. w.) getroffen. Zur Einführung wurde das Manometer durch eine Klammer auf dem Fixirbrett befestigt und die Canüle, nachdem der Bulbus durch eine Pincette fixirt war, ähnlich wie ein Graefe'sches Staarmesser eingestochen und auf der entgegengesetzten Seite wieder ausgestochen (wobei gewöhnlich das 3. Lid mitgefasst wurde), so dass die seitliche Oeffnung der Canüle etwa in der Mitte zwischen Ein- und Ausstichsöffnung sich befand. Bei der Einführung wurde jede Zerrung des Bulbus und der Cornea soweit thunlich vermieden, was gar nicht so schwer zu erreichen ist, wenn nur die Canüle immer sehr spitzig gehalten wird. Als gelungen betrachteten wir die Einführung, wenn kein Tropfen Kammerwasser abgeflossen, wenn in der Weite der Pupille durch die Operation gar keine Veränderung eingetreten, wenn die Cornea ganz glatt lag, ohne jegliche Einziehung oder Verzerrung an der Ein- und Ausstichsöffnung. Waren alle diese Bedingungen erfüllt, so blieb auch meist der ganze Versuch ohne Störung; es kam niemals vor, dass durch ein plastisches

Exsudat oder sonstige Niederschläge die Canüle verstopft wurde. Nunmehr wurde durch Lösung des Serre fine und Zurückziehen des Stilets die Communication hergestellt. Hatten wir die Höhe des Druckes errathen, so stand das Quecksilber darnach in dem ersten Schenkel genau auf dem notirten Nullpunkt, war dies nicht der Fall, so genügten einige Drehungen an der Schraube, um ganz genau den gewünschten Stand herbeizuführen. Der Stand im ersten Schenkel wurde immer in gleicher Höhe gehalten, während der Druck immer auf den vierten Schenkel des Manometers übertragen wurde. Die Differenz zwischen dem notirten Stand und der jeweiligen Höhe der Quecksilbersäule verdoppelt, bezeichnet den vorhandenen Druck in Millimetern Quecksilber. In den allermeisten Fällen bleibt der zuerst abgelesene Druck sofort constant. Der geringste, auf die Cornea von aussen ausgeübte Druck wird durch einen Ausschlag der Hg-Säule notificirt. In fast allen Fällen bestehen kleine mit dem Herzschlag und etwas ausgiebigere mit der Athmung synchronische Schwankungen. Stellwag v. Carion (l. c.) sieht in diesen Schwankungen, wie schon oben erwähnt, ein Zeichen, dass die Verhältnisse durch die Einführung der communicirenden Röhre stark alterirt seien, indem mit dem Augenspiegel niemals in den Gefässen derartige Schwankungen wahrgenommen werden könnten. Wenn auch dieser Punkt für uns nicht von sehr grosser Wichtigkeit ist, so drängt es mich doch zu der Bemerkung, dass vielleicht durch Summirung von vielen kleinen Schwankungen, wie wir sie bei der Fixation eines einzelnen Gefässes nicht zu erkennen vermögen, derartige Druckänderungen entstehen könnten. Eine Reihe von aufeinander folgenden Quecksilbersäulen bietet doch auch einen nennenswerthen Widerstand, wenn er auch dem der gespannten Bulbuskapsel nicht gleichgestellt werden kann. Doch beanspruchen wir ja auch für unsere Versuche nur insoweit, als es die Veränderungen der Druckhöhe, nicht aber deren absolute Werthe betrifft, Beweiskraft in vollem Umfange, und nach dieser Richtung lässt ja auch Stellwag der Methode einige Gerechtigkeit widerfahren.

Wir glauben nun die von Leber gestellten Anforderungen erfüllt und in einzelnen Punkten noch einige Verbesserungen beigebracht zu haben, und wollen nunmehr an die Versuche selbst gehen.

Hatte das Studium der Literatur in mancher Hinsicht etwas Entmuthigendes und gingen wir mit sehr wenig Vertrauen zu der Sache an die Arbeit, so waren unsere ersten Versuche durchaus dazu angethan, nicht nur unsere Besorgnisse zu zerstreuen, sondern sogar eine grosse Zuversicht in unseren Anordnungen zu erwecken.

Von einem derselben, einem wahren Schema, wollen wir hier ein genaues Protokoll geben:

II. und *III. Versuch* am 28. September 1882.

5 Monate alte Katze. Narkose 0,04 Grm. Morphium subcutan. Pupillen etwa mittelweit. Nach Schlitzen der äusseren Commissur auf dem linken Auge Einführung der Canüle. Dieselbe ist als vollständig gelungen im oben bezeichneten Sinne zu betrachten:

Kein Kammerwasser abgeflossen;
Iris nicht gestreift;
Pupillen noch gleich weit;
Cornea ganz glatt, nicht gezerrt.

Stand des Manometers vor der Einführung
im ersten Schenkel 43 Mm.,
im vierten Schenkel 60 Mm.

Es wird nunmehr ein Ueberdruck von 12 resp. 24 Mm. erzeugt und die Communication hergestellt; darnach Stand des Quecksilbers
4 h 5 m 43. 72.

Durch eine Schraubendrehung im Sinne der Compression der Compensationsflüssigkeit erzielt man links den Nullpunktsstand von 43, während rechts derselbe natürlich in gleicher Weise steigt; wir haben somit jetzt um
4 h 5 m 43. 74. (28)
wollen jedoch von jetzt nicht mehr den Quecksilberstand, sondern zur Erleichterung der Beurtheilung sofort die ausgerechnete wirkliche Druckhöhe notiren. Die Communication ist ganz frei, die Pupillen beide gleichmässig über mittelweit.

4 h 10 m		28.
4 h 12 m		26.
4 h 15 m	Das aus Versehen nicht ganz zurückgeschobene Stilet wird nachträglich zurückgezogen, dadurch sinkt der Druck nach Compensation auf 70.	(20)
4 h 17 m		20.
4 h 20 m		20.

Es werden nunmehr einige Tropfen einer 1 proc. Atropinlösung, wie sie in der hiesigen Augenklinik verwendet wird, in den Bindehautsack eingeträufelt.

4 h 25 m	Pupillen noch gleich weit; Status idem.	
4 h 30 m	Man bemerkt langsam eine geringe Erweiterung der linken Pupille, während dessen steigt auch die Höhe der Quecksilbersäule; da links immer auf 43 die Säule gehalten wird, geben wir von nun ab nur den Stand im vierten Schenkel an.	
4 h 35 m		30 Mm.
4 h 50 m	Pupille ad maximum erweitert.	30.
5 h — m		30.

Da der Druck hier constant zu bleiben scheint, wird der Versuch abgebrochen.

Wir haben also als höchsten Stand 75 — 60 = 15·2 = 30 Mm. Quecksilber; vor der Atropinwirkung 20 Mm., macht also eine Differenz von 10 Mm., die wir zu Gunsten des Atropins notiren.

Nunmehr wurde am nämlichen Thiere der Versuch auf dem rechten Auge angestellt. Sämmtliche Verhältnisse waren die gleichen; Einführung ganz gut, Communication frei, Pupille weit.

5 h 25 m Vor der Eröffnung . . . . 51. 53.
5 h 29 m Nach Herstellung der Communication 51. 63. (20)
5 h 35 m 24.
Nunmehr werden einige Tropfen einer 1 proc. Eserinlösung eingebracht.
5 h 40 m Pupille fast ad maximum weit. 24.
5 h 50 m 18.
6 h — m Nochmals Eserin. 18.
Die Pupille beginnt sich zu verengen.
6 h 10 m Der horizontale Durchmesser der Pupille 3, verticaler $4\frac{1}{2}$ Mm. Der Druck 14. Lichteinfall bedingt sofortige, noch stärkere Verengerung.
6 h 15 m 12.
6 h 20 m 12.
6 h 30 m 12.
Der Versuch wird abgebrochen.

Druckmaximum 65 — 53 = 12·2 = 24 Mm. Unterschied durch Eserineinwirkung 65—59 = 6·2 = 12 Mm. Hg.

Dass wir nach diesem Versuche der Ansicht sein mussten, wir würden wohl sicher zu unanfechtbaren Resultaten gelangen, darf nicht Wunder nehmen. Indessen so rein schematisch und in Bezug auf das Resultat klar in die Augen springend war nur eine sehr geringe Anzahl.

Wir wollen zunächst noch mehrere Versuchsprotokolle anführen mit Daranknüpfung kleiner Betrachtungen, in welcher Hinsicht dieselben lehrreich gewesen sind.

3. October 1882. Alte Katze, durch Curare 0,01 in die Vena jugularis narkotisirt.

Die Einführung gelingt ganz gut, es zeigte sich jedoch, dass an der Verbindungsstelle zwischen Gummischlauch und Manometer eine Luftblase eingedrungen ist; die Communication ist sehr träge und die durch Druck erzeugten Ausschläge gering, was wohl auf die Luft zurückzuführen ist. Nachdem der Schlauch gegen die Canüle abgeklemmt ist, wird er von Neuem mit besserem Erfolge am Manometer befestigt. Manometerstand 42. 53.

4 h 20 m Verbesserte Verbindung. 42. 70. (34)
4 h 25 m 36.
Die Pupillen sind mittelweit, auf beiden Seiten gleichmässig, die Communication sehr gut; man sieht leichte Puls- und Athmungsschwankungen.
4 h 25 m 2 Tropfen einer 1 proc. Eserinlösung.
4 h 35 m 38.
Die Pupille beginnt sich zu verengern.
4 h 50 m Pupille ganz enge. 40.
5 h — m 38.
5 h 10 m 36.

Auf diesem Stande bleibt es sehr lange Zeit, worauf der Versuch abgebrochen wird.

Wir fanden also in diesem Falle in den ersten 3/4 Stunden der Eserinwirkung eine geringe Drucksteigerung, worauf darnach eine gleich beträchtliche Verminderung des Druckes folgte. Das Druckmaximum betrug 40 Mm. Hg.

Versuch am 7. October. Alte Katze. Chloroform. Manometerstand 62. 42.

Einführung gut. Pupillen beide mittelweit.

3 h 40 m Einführung. 62. 56. (28)

3 h 45 m 28.

Nun sinkt der Druck aus unbekannten Gründen bis zu 22.

3 h 50 m Etwas Atropin. 26.

Pupille erweitert sich allmählich.

4 h 20 m Fast ad maximum erweitert. 26.

4 h 22 m 24.

Um nun die Kraft der Eserinwirkung zu erproben, werden in das gleiche Auge einige Tropfen Eserin eingeträufelt. Nach etwa 15 Minuten beginnt sich die Pupille zu verengern.

4 h 35 m Pupille mittelweit. 22.

4 h 45 m 20.

4 h 55 m Pupille ziemlich enge. 18.

Der Versuch ist zwar durch die Einwirkung beider Alkaloide nicht rein, aber trotzdem zeigt sich die mit der Pupillenverengerung eintretende Druckverminderung sehr klar.

Ein Versuch an einer jungen curarisirten Katze am 10. October zeigte ebenfalls eine sehr eclatante Druckherabsetzung durch Eserin; als wir jedoch der Controle halber auch am anderen Auge eine Canüle einführten, zeigte es sich, dass hier der Druck ebenfalls allmählich sank, so dass wir hier ein Beispiel davon hatten, wie die Beobachtung beider Augen zur Correction der Resultate verwendet werden muss.

Versuch am 11. October. Halbausgewachsene Katze. Günstige Versuchsbedingungen. Chloral 2,0 per rectum; zur Einführung nach Chloroform. Einführung auf beiden Augen gut.

	Rechtes Auge.	Manometer.
		60. 43.
4 h 25 m		53,5. (21)
	Darauf einige Tropfen Eserin.	
4 h 37 m		22.
4 h 45 m		24.
	Die Pupille ist noch mittelweit, jedoch enger als auf dem anderen Auge.	
5 h 05 m	Pupille enger.	20.
5 h 20 m		23.
5 h 25 m	Pupille fast ad maximum verengt.	19.
5 h 40 m		19.

Auf dem anderen, linken Auge war während der gleichen Zeit der Druck ziemlich constant geblieben.

Wir sehen auch hier nach Eseringabe zunächst geringe Steigerung, dann aber sehr deutliches Sinken des Druckes.

13. October. Halbjährige Katze. Chloroform. 4 h. 15 m. Atropin ergibt Steigerung des Druckes um etwa 6 Mm. Jedoch ist es eine andere Thatsache, die wir hier in den Vordergrund stellen wollen. Es ist nämlich sehr auffallend, dass der Druck Aenderungen erfährt, die mit der Weite der Pupille zusammengehen. So sehen wir in unserem Protokoll notirt:

R.		L.	
4 h 15 m Pupille über mittelweit.	25.	4 h 10 m Pupille über mittelweit.	26.
4 h 37 m Pupille sehr weit.	26.	4 h 37 m Pupille weit.	22.
Eserin.			
4 h 44 m Allmähliche	22.		
4 h 51 m Verengerung.	20.	5 h — m Atropin.	21.
5 h — m Pupille enge.	19.	5 h 05 m	16.
5 h 25 m Pupille weiter.	30.	5 h 15 m	16.
5 h 30 m Pup. nicht ganz mittel.	32.	5 h 30 m	22.
5 h 40 m Atropin.	34.	5 h 45 m Weit.	24.
5 h 47 m Pupille wird weiter.	36.	Mit der Erweiterung steigend.	26.
5 h 55 m Ueber mittelweit.	37.	5 h 50 m	28.
5 h 58 m Pupille eng.	30.	6 h — m Ad maximum weit.	30.
6 h 15 m Pupille weiter.	30.		
6 h 20 m Pupille mittelweit.	32.		
Maximum 37.		Maximum 30.	
Minimum 18.		Minimum 16.	

Primäre drucksteigernde Wirkung des Eserin; Drucksteigerung durch Atropin, während rechts der Druck sinkt; Druckänderung mit der Pupillenweite.

16. October. Alte Katze. Chloroform. ½ Stunde vor Beginn wird ins rechte Auge Eserin eingeträufelt und ist bei Beginn des Versuches die rechte Pupille ad maximum verengt, die linke über mittelweit.

Linkes Auge.		Rechtes Auge (Eserin).		
50. 54.		54. 48.		
Pupille mittelweit.		Pupille ganz enge.		
4 h 18 m		4 h 18 m Einführung.	59.	(22)
4 h 23 m Einführung	28.	4 h 26 m	26.	
4 h 30 m Pupille enger	26.			
4 h 45 m Noch enger.	22.	4 h 48 m	26.	
4 h 50 m Atropingabe.	18.	4 h 53 m	22.	
5 h — m	12.	5 h — m	18.	

Diese beiden Druckverminderungen beruhen auf einer vorübergehenden, jedenfalls im Blutdruck basirenden Aenderung im Körper und weichen auch bald wieder der früheren Druckhöhe.

Linkes Auge.			Rechtes Auge (Eserin).	
5 h 2 m Pupille weiter.		15.	5 h 5 m	20.
5 h 7 m		15.	5 h 7 m	22.
5 h 10 m		17.	5 h 10 m	20.
5 h 15 m Pupille fast ad max.		17.	5 h 15 m	20.
5 h 16 m		18.	5 h 16 m	18.
5 h 23 m	63,5.	19.	5 h 23 m	16.

Hier sehen wir also in der letzten Versuchszeit deutlich, wie der Druck auf der Atropinseite steigt, während er gleichzeitig auf der Eserinseite sinkt. Auch letzterer ist jedoch eine nicht unbeträchtliche Drucksteigerung vorangegangen. Die ohne Zuthun bisweilen auftretenden Schwankungen lassen natürlich keine Erklärung zu; doch sind sie meist vorübergehender Natur und schon deshalb leicht zu erkennen. Ein gewisser Spielraum in der Beurtheilung bleibt ja natürlich dem Beobachter immer; doch haben wir uns Beide meist erst nach längerer Debatte über die anzunehmende Deutung entschieden und haben es uns immer zum Grundsatz gemacht, lieber zu wenig, als zu viel zu unseren Gunsten zu deuten. Gerade dieser Umstand macht es so ausserordentlich wünschenswerth, dass sich an derartigen Versuchen zwei mit der Sache Vertraute betheiligen. Auch hier war zu wiederholten Malen Gelegenheit zu der Beobachtung einer ganz prompt auftretenden Druckverminderung bei jedem Wechsel in der Pupillenweite — Erweiterung bedingt Steigen, Verengerung Sinken des Druckes.

19. October. Katze. Chloroform. Rechts Eserin, links Atropin.

Linkes Auge.

60. 42.

3 h 55 m	Pupille fast ganz enge. Einführung.	28.
4 h — m		24.
4 h 10 m		26.
4 h 30 m	Pupille sehr weit.	28.
4 h 40 m		32.
4 h 44 m	Pupille ad maximum erweitert.	36.
4 h 47 m		38.
4 h 58 m		39.
5 h 2 m	Pupille ad maximum erweitert.	40.

Druckmaximum 40. Atropinsteigerung 12 Mm.

Dieser Fall ist sehr eclatant. Mit Beginn der Pupillenerweiterung steigt der Druck.

Auf der Eserinseite ist die Pupille ganz enge, der Druck schwankt bei einem Ausgangspunkt von 56 zwischen 67,5 und 70.

Der höchste Druck ist somit hier 28 Mm. gegen 41 der Atropinseite. Das Eserin war in diesem Falle schon 1½ Stunden vor Be-

ginn des Versuches eingeträufelt worden, so dass die Entwicklung der Druckverminderung (jedenfalls wieder nach primärer Erhöhung) nicht beobachtet wurde. Jedoch zeigte sich nach einer neuen Eseringabe um 4 h. 45 m. eine allmähliche, sich über den Rest der Beobachtungsdauer erstreckende Drucksteigerung um 4—6 Mm. Hg. Sehr deutlich war wieder das reciproke Verhältniss zwischen Pupillenweite und Druckhöhe bei Anlass der ziemlich häufigen geringen Schwankungen zu erkennen.

30. October. Links Atropin, rechts Eserin. Der Pupillenunterschied sehr eclatant. Auf der Atropinseite allmähliches Ansteigen des Druckes bis zu 25 Mm. Auf der Eserinseite ebenfalls zuerst geringe Steigerung, dann langsames, aber anhaltendes Sinken. Beide Vorgänge spielen ganz gleichzeitig.

Am 31. October und 1. November machten wir Versuche an Katzen, welche schon einmal verwendet waren. Man sah an den Augen keine auffallenden Störungen, abgesehen von je zwei kleinen Maculae an der früheren Ein- und Ausstichsöffnung der Canüle. Der Druck war in beiden Fällen gegen die früheren Versuche um mehrere Millimeter höher, was vielleicht doch auf geringe, durch den früheren Versuch bedingte Reizung mit vermehrter Secretion zurückzuführen ist.

R.		L.	
Pupille fast ad maximum erweitert.			
4 h 15 m	24.	4 h 22 m Eserin. Pupille enge.	19.
4 h 16 m	26.	4 h 25 m	22.
4 h 30 m	22.	4 h 30 m	28.
4 h 35 m	20.		
4 h 37 m Atropin.	18.	4 h 37 m	21.
4 h 47 m	18.		24.
4 h 55 m	20.	Pupille weiter.	30.
5 h 2 m	20.	Pupille enger.	26.
5 h 9 m	21.		26.
5 h 12 m	22.		26.
5 h 33 m	22.		
5 h 46 m Pupille sehr weit.	26.	5 h 30 m Pupille weiter.	28.
5 h 50 m	28.	5 h 46 m Pupille über mittelweit.	30.
5 h 57 m	26.	5 h 57 m Pupille sehr weit.	36.
5 h 58 m	37.		

Rechts Anwachsen des Druckes mit Erweiterung der Pupille. Links ist sehr eclatant die drucksteigernde Wirkung des Eserin, so dass das Druckmaximum sogar das der Atropinseite übertrifft. Jedoch ist zu betonen, dass die Myose (noch) nicht zu Stande kam.

Manche Versuche zeigen ein recht unstätes Bild, und zwar besonders dann, wenn es nicht gelingt, eine gleichmässige Narkose herbeizuführen. Es spricht sowohl dieser, wie noch viele andere Umstände, worauf wir noch später zurückkommen wollen, für die

directe Abhängigkeit des Augendruckes von dem Blutdruck, der ja durch die Narkose sehr beträchtlich beeinflusst wird. Wir wollen der Vollständigkeit halber auch ein derartiges Protokoll anführen

8. November. Katze. Chloroform. 50. 53.
4 h 7 m Einführung. 50. 67. (28)
4 h 12 m Pupille ganz weit. 44.

Allmählich wird die Pupille enger, wobei der Druck um 4 h. 37 m. bis auf 24 sinkt (Narkose sehr tief), jedoch schon um 4 h. 44 m. ist der Druck wieder auf 32, 4 h. 48 m. auf 44 gestiegen.

Auf solche Schwankungen wird man natürlich niemals ein Urtheil basiren. Ganz anders ist es, wenn wir bei dem gleichen Versuche sehen, dass wir nach einer Atropingabe um 5 h. 10 m., zu welcher Zeit der Druck 31 stand, bei ganz enger Pupille folgende Stufenleiter bekommen.

Atropin.

5 h 15 m	Pupille sehr enge.	31.
5 h 17 m		33.
5 h 20 m	Pupille beginnt sich zu erweitern.	32.
5 h 24 m	Pupille mittelweit.	34.
5 h 29 m	Pupille über mittelweit.	34.
5 h 39 m	Pupille fast ad maximum weit.	40.
5 h 49 m	Pupille ad maximum weit.	42.
6 h — m	Pupille weit.	40.

Hier haben wir eine über 40 Minuten, unabhängig von äusseren Verhältnissen sich erstreckende allmähliche Drucksteigerung mit ebenso langsam sich entwickelnder Atropinmydriasis und daraus ist man wohl berechtigt, Schlüsse auf eine Beeinflussung durch Atropingaben zu ziehen.

Das Druckmaximum betrug 44 Mm.

Nun fügen wir einen Versuch an, der uns bei der Beobachtung in grosses Erstaunen versetzte, indem wir bei demselben eine vollständige Disharmonie, sowohl zwischen beiden Augen als auch mit unseren übrigen Versuchsresultaten, fanden.

11. November. Linkes Auge. Pupille weit. 50. 53.
3 h 50 m Einführung gut, Pulsschwankungen. 67. (28)

In der ersten Zeit des Versuches fiel der Druck, ebenso wie auf dem anderen Auge, langsam und unbeträchtlich von 70 auf 67,5. Die Narkose war sehr gut, das Thier ganz ruhig und blieb der Druck von 5 h. bis 5 h. 30 m. immer auf gleicher Höhe. Wir gaben nun mehrmals hintereinander einige Tropfen Eserin ins gleiche Auge, wodurch allmählich die Pupille verengt wurde. Gleichzeitig stieg aber auch der Druck, und zwar ganz enorm.

5 h 30 m 30.

5 h 36 m 32.
5 h 39 m 42.
5 h 44 m 36.
5 h 49 m 43.
5 h 52 m 48.
5 h 58 m 52.
6 h 10 m 58.

Hier waren die Pulsschwankungen sehr deutlich und ausgiebig.

6 h 20 m 60.
6 h 30 m 60.
6 h 52 m 64.

Auf dieser Höhe hielt er sich nun mit geringen Schwankungen. Das andere (linke) Auge wurde gleichzeitig beobachtet.

Anfangsstand 60. 43.
Nach der Einführung 59. (32)

4 h. 7 m. allmählich sinkend bis 26, ganz in ähnlicher Weise wie auf dem anderen Auge. Während nun auf dem rechten Auge der Druck eine Zeit lang constant blieb, stieg er hier etwa $^1/_2$ Stunde nach einer Atropineinträufelung allmählich von 26 auf 36, auf welcher Höhe er aber dann unter ganz unbedeutenden Schwankungen constant blieb, von der Steigerung auf dem rechten Auge ganz unberührt. Auf dem rechten Auge war das Druckmaximum 68, links nur 38 Mm.

Anfangs gab uns dieser Versuch viel zu denken; ich finde jetzt zweierlei Erklärungen, am besten combinirt, als einigermaassen zutreffend. Entweder hat hier Eserin als Reizmittel mit consecutiver Verstärkung der Secretion gewirkt, in dem Sinne, wie es durch v. Hippel und Grünhagen (l. c.) für andere Mittel beschrieben wird, oder es haben die mehrmals wiederholten Eserineinträufelungen durch Summirung der primären Drucksteigerung zu diesem Ergebniss geführt, oder aber beide Momente haben zusammen gewirkt. Leider war es uns nicht möglich, den interessanten Versuch, bei dem wir ohnehin 5 Stunden verweilten, weiter zu verfolgen. Auch in diesem Falle zeigte sich keine Spur von Trübung in der Vorderkammer, wie überhaupt der ganze Versuch ohne jegliche Störung verlief. Jedenfalls aber gereichte mir dieser Versuch insofern zu grossem Nutzen, als ich dadurch zu weiterem Nachdenken über die Eserinwirkung geführt wurde.

Die von vorneherein druckerniedrigende Wirkung des Mittels, wie ich sie mir nach den ersten Versuchen vorgestellt hatte, hatte mir an Wahrscheinlichkeit verloren, und wie es einem oft ergeht, sah auch ich erst jetzt aus meinen Versuchsprotokollen, dass in allen Fällen eine Steigerung dem Sinken vorangegangen war; denn an der nachträglichen bleibenden Verminderung des Druckes wird damit nichts geändert. Wenn der Druck secundär sinkt, so ist immer die Myosis deutlich ausgesprochen, so dass vielleicht die Myosis der Grund für die Druckverminderung ist. Bei diesem so

lange währenden Versuch war wieder sehr reichliche Gelegenheit geboten, zu beobachten, wie jeder Wechsel in der Pupillenweite von Einfluss auf die Höhe des Druckes ist. Pupillenerweiterung bringt eine Erhöhung, Verengerung eine Erniedrigung des intraocularen Druckes mit sich.

13. November. Katze. Chloroform. Narkose ganz gut. Thier ruhig, Pupillen gleich weit.

Der Anfangswerth ist, da eine geringe Menge Kammerwasser abfliesst, ziemlich gering, nämlich 60. 43.

Nach der Einführung 3 h. 20 m. 50. (16)

Der Druck steigt jedoch allmählich an und erreicht um 3 h. 40 m. die Höhe von 26.

Um 4 h. 10 m. erhält das Thier in das Auge einige Tropfen Eserin.

4 h 10 m		26.	
4 h 23 m	Pupille ziemlich weit.	28.	
4 h 43 m		36.	
5 h 12 m		44.	
5 h 14 m	Pupille weit.	52.	Nunmehr beginnt das Sinken des Druckes.
5 h 22 m	Pupille mittelweit.	45.	
5 h 25 m	Pupille enger.	42.	
5 h 27 m		36.	
5 h 30 m	Pupille fest verschlossen.	30.	
5 h 39 m		28.	
5 h 42 m		26.	
5 h 50 m		23.	
6 h — m		26.	

Auf diesem Stande bleibt der Druck dann längere Zeit bestehen.

Diese Protokolle mögen vorläufig zur Begründung unserer Behauptungen genügen. Wenn ich auch gerne zugestehe, dass die Zahl von 33 Versuchen, wie wir sie über die Einwirkung beider Alkaloide angestellt haben, um vollständig einwurfsfreie Resultate zu bieten, etwas klein ist, so wird mir doch Jeder zugeben müssen, dass sie genug Anhaltspunkte bieten, um sich ein Urtheil über die Thatsache ihrer Wirkung (nicht die Theorie des Zustandekommens) zu bilden. Es liegt mir auch nur daran, etwas zur Feststellung des Thatsächlichen beizutragen, denn um eine Erklärung dafür zu geben, reichen meine Erfahrungen im Allgemeinen und die speciellen Vorstudien zur vorliegenden Arbeit absolut nicht aus. Die Verhältnisse sind ausserordentlich complicirt, so dass man nicht einfach durch ein theoretisches Raisonnement die für sonstige Verhältnisse gefundenen Wirkungen der in Frage stehenden Arzneistoffe auf das Auge übertragen kann. Doch ist man erst einmal so weit gekommen, dass in Betreff der Thatsachen Uebereinstimmung herrscht, so wird auch eine allseitig Anklang findende Erklärung nicht zu lange auf sich warten lassen.

Wir glauben nun auf Grund unserer Versuche folgende Sätze aufstellen zu können:

1. Die manometrische Untersuchungsmethode ist für die Bestimmung des intraocularen Druckes, besonders aber für Bestimmung von geringen Schwankungen nicht nur ausreichend, sondern besonders in der zuletzt berührten Hinsicht wohl das einzige Mittel, um genaue Resultate zu erhalten.

Ich glaube zur Begründung dieses Satzes nur wenig beifügen zu müssen; in dieser Hinsicht muss die Betrachtung des Vorangegangenen das ihrige thun, jedenfalls aber dürfte auch die Behauptung als gerechtfertigt erscheinen, dass unsere Versuchsanordnung in mancher Hinsicht sich gegenüber den früher gebrauchten vervollkommnet hat.

2. Im Wesentlichen ist die Höhe des intraocularen Druckes abhängig von dem jeweiligen Blutdruck.

Wenn ich auch ausdrücklich erklärt habe, dass wir auf die absolute Grösse der gefundenen Druckhöhen kein besonderes Gewicht legen, so fände ich es doch unrecht, diesen Punkt ganz bei Seite zu lassen. Dieser im Ganzen allgemein angenommene Satz bewies sich uns nicht nur durch die Thatsache, dass bei Zuständen, die erfahrungsgemäss den Blutdruck alteriren (wie z. B. die Narkose), wir auch ganz der theoretischen Voraussage entsprechende Aenderungen in der Höhe des intraocularen Druckes bekamen, sondern wir stellten auch einige Experimente über diesen Punkt an, in denen wir die von Adamük gefundenen Sätze im Ganzen bestätigt fanden. So erhöhte Compression der Aorta abdominalis den Augendruck um 4—5 Mm. Hg; Compression der Carotis auf der entgegengesetzten Seite bewirkte fast gar keine Druckänderung; Compression der gleichseitigen Carotis bewirkt ein rasches Sinken um 5—6 Mm. Hg, dem sich jedoch bald wieder ein langsames Steigen bis zur Norm anschliesst. Bei Unterbindung beider Jugularvenen fanden wir ebenfalls einige Male ein rasches Steigen des Druckes um 6 Mm., das jedoch sehr bald, noch in derselben Minute wieder zur Norm überging. Es sind die beiden letzten Thatsachen Beweise dafür, wie ausserordentlich vielseitig und ausreichend hier die Einrichtung der arteriellen und venösen Collateralbahnen ist. Mit dem raschen Absinken des Blutdruckes in der Agone und beim Eintritt des Exitus letalis geht auch eine rasche Erniedrigung des Augendruckes zusammen. Im todten Auge fanden wir den Druck immer zwischen 8—10 Mm., gleichgültig ob das Manometer während der Agone bis zum Exitus liegen geblieben, oder erst darnach eingeführt wurde.

3. Die absolute Höhe des intraocularen Druckes steigt ziemlich proportional mit der Grösse des Versuchsthieres derselben Species. Diese Beobachtung drängt sich während der Untersuchungen einem von selbst auf. Als Durchschnittshöhe des Druckes gewannen wir aus 35 Beobachtungen für mittelgrosse Katzen etwa 28 Mm. Hg.

4. Das Spiel der Irismusculatur äussert auf die Höhe des intraocularen Druckes einen bestimmten Einflus in der Art, dass die Erweiterung der Pupille eine Steigerung, Verengerung eine Herabsetzung der Druckhöhe bedingt.

Dieser Satz ist zwar nicht vollständig neu, jedoch bisher noch nicht exact bewiesen und steht mit der Ansicht der Mehrzahl der bisherigen Bearbeiter in Widerstreit, so dass wir seiner Begründung etwas weiter nachgehen müssen. Wir haben oben bei der Anführung einzelner Versuchsprotokolle des Oefteren darauf hingewiesen, wie regelmässig mit einem Wechsel in der Pupillenweite eine Aenderung der Druckhöhe, und zwar immer in der bestimmten, hier angegebenen Richtung verbunden war. Wir hätten diese Wahrnehmungen in viel grösserer Anzahl anführen können und hätten die Beobachtung jedenfalls noch viel öfter gemacht und notirt, wenn wir unser Augenmerk darauf gerichtet hätten. Wir gingen in dieser Hinsicht durchaus nicht mit einer Voreingenommenheit an die Versuche heran, sondern die Thatsache drängte sich uns durch die oftmalige zufällige Beobachtung geradezu auf; nachdem wir einmal aufmerksam geworden, war es natürlich, dass wir die Wahrnehmung viel öfter machen konnten und mussten.

An dieser Stelle möchten wir noch einige Versuche anführen, die zu unserer Arbeit eigentlich nicht in einer directen Beziehung stehen, aber gerade auf die zunächst hier vorliegende Frage vielleicht einiges Licht zu werfen geeignet sind. Wir haben nämlich auch einige Nervenreizungsversuche angestellt, und zwar besonders mit dem Nervus sympathicus, bei dem sie ja am leichtesten mit der nöthigen Zuverlässigkeit vorgenommen werden können. Wir fanden dabei ebenso, wie unsere Vorgänger, beim Durchschneiden des Sympathicus Sinken des Augendruckes um 2—6 Mm. Hg unter Pupillenverengerung. Bei Reizung des Sympathicus stieg der Druck rasch um 5—6 Mm., jedoch ging diese Steigerung meist bald in ein langsames Sinken über. Die Pupille erweiterte sich dabei immer sehr rasch und beträchtlich. Besonders wichtig erscheint mir ein Versuch, in welchem wir Aenderungen in dem Blutdruck in verschiedener Art mit den Reizversuchen combinirten. Wir wollen hier ein abgekürztes Protokoll anfügen.

6. December 1882. Katze. Chloroformnarkose. Auf der linken Seite ist der Vagus und Sympathicus freigelegt, der letztere abgebunden und durchschnitten; ausserdem sind auch beide Carotiden und Jugularvenen zugänglich gemacht. Die linke Pupille mittelweit, reagirt gut auf Licht; die rechte ist sehr weit, ebenfalls reagirend.

5 h — m Einführung der Canüle 54. 50.
Dieselbe liegt sehr gut 54. 61. (22)

5 h 7 m Der Druck blieb ganz constant. Nach Unterbindung beider Jugularvenen steigt der Druck; die schon vorher vorhandenen Pulsschwankungen werden deutlicher. 30.
Der Druck sinkt aber bald wieder auf die gleiche Höhe ... 20.

Nun wurden nach einigem Zuwarten, während welcher Zeit der Druck constant blieb, mehrmals hintereinander Reizungen des Sympathicus mit Hülfe eines Reymond'schen Schlittenapparates vorgenommen. Zunächst wurde mit ganz schwachen Strömen begonnen, es zeigte sich jedoch erst dann ein Ausschlag in der Quecksilbersäule, wenn der Reiz so stark war, dass die Pupille sich sofort rasch ad maximum erweiterte. War dieser Punkt erreicht, so zeigte sich bei jeder Reizung ausser der prompten Pupillenerweiterung ein rasches Ansteigen des Druckes um 4—6 Mm., welchem nach einer bis einigen Minuten ein allmähliches Sinken folgte. Nun wurde eine Carotis comprimirt, wobei eine rasch sich wieder ausgleichende Druckverminderung ergab.

Bei Compression beider Carotiden sank der Druck rasch um 8 Mm., nämlich von 22 auf 14. Nach Herstellung der Communication stieg der Druck sofort wieder auf die frühere Höhe 20. Auch jetzt reagirte Druck und Pupille wieder ganz prompt auf Sympathicusreizung. Wurde der Sympathicus jedoch gereizt, während beide Carotiden abgeklemmt waren (Manometerstand 57), so trat eine Drucksteigerung nicht ein. Auch dieser Versuch wurde mehrmals mit gleich positivem Resultate vorgenommen. Später stieg der Druck etwas höher, nämlich auf 26.

Wurde nun der Sympathicus bei offener Circulation wieder gereizt, so stieg der Druck sofort auf 33.

Compression der Carotiden 16.

Sympathicusreizung keine Druckänderung.

Aufheben der Compression 26 u. s. f., mehrmals mit gleichem Erfolge wiederholt.

Gerade diese Versuche sind für mich zu einem hauptsächlichen Anhaltspunkt dafür geworden, dass das Irisspiel einen Einfluss auf die Druckhöhe äussert.

Die Drucksteigerung bei Reizung des Sympathicus war sehr prompt und momentan, so dass wir geradezu an dem Manometer ablasen, wann der Schwellenwerth der Stromstärke, welche zur Erweiterung der Pupille genügte, erreicht war. v. Hippel und Grünhagen erklären die Wirkung der Sympathicusreizung durch die unter dessen Einfluss stehende glatte Orbitalmusculatur, die bei ihrer

Contraction den Bulbus nach vorne dränge und dadurch einen Druck auf dessen Contenta ausübte. Gestehen wir diese Möglichkeit zu, so müssen wir es doch zum mindesten für ein auffallendes Zusammentreffen erklären, dass der Schwellenwerth für die Reizung der Orbitalmusculatur ganz genau mit dem für die Reizung des Dilatator pupillae zusammentrifft. Doch diese Zufälligkeit zugegeben, wie erklärt sich dann das Ausbleiben der Drucksteigerung bei abgeklemmten Carotiden, selbst bei Anwendung bedeutend höherer Stromstärken? Man müsste doch erwarten, dass die Orbitalmusculatur ebenso durch ihre Contraction ein Hervordrängen des Bulbus und Compression seines Inhaltes bedingen müsse. Wir glauben doch mit viel mehr Berechtigung die Behauptung, dass diese Veränderungen dem Spiel der Irismusculatur zufallen, aufrecht erhalten zu können.

Wir müssen sie allerdings noch etwas modificiren, indem wir hinzusetzen, dass das Irisspiel den Augendruck beeinflusse, nicht etwa nur durch den rein mechanischen Act der Verengerung und Erweiterung, sondern durch Vermittelung der im normalen Füllungszustande befindlichen Gefässe.

5. Atropin, in der gewöhnlich zur Herbeiführung von Mydriasis gebrauchten Dosis in den Bindehautsack gebracht, erhöht den intraocularen Druck.

Dass wir diese Behauptung aufstellen, wird wohl Jedem klar geworden sein, der das Vorhergehende, insbesondere unsere Versuchsprotokolle mit einigem Interesse gelesen hat, und diese sind es auch, worauf wir zunächst zur Begründung verweisen. Wir besitzen 10 Fälle, in denen eine Steigerung nach Atropingabe in der Höhe von 6—10 Mm Hg in der Weise aufgetreten ist, dass man sie, soweit überhaupt hierin eine absolute Sicherheit bestehen kann, unbedingt auf die Wirkung des Atropins zurückführen muss. Und wir können uns das Zeugniss geben, dass wir skeptisch genug vorgegangen sind. Ausser diesen ganz eclatanten Fällen sind alle übrigen Versuche mehr oder weniger prägnant für dieses Verhalten. Eine Druckerniedrigung nach Atropingabe haben wir niemals beobachtet, wenn nicht gleichzeitig andere Verhältnisse (Sinken des Blutdruckes unter Controle auf dem anderen Auge) eine solche hervorgerufen, was in den wenigen Fällen derart mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte.

In einer Anzahl von Fällen folgte der Einbringung des Atropins in den Bindehautsack ziemlich unmittelbar eine geringe Erniedrigung, die jedoch nie länger als etwa eine Viertelstunde währte, um dann der Drucksteigerung zu weichen. Die Beobachtung war nicht ganz constant, so dass wir auch kein sehr grosses Gewicht darauf legen;

immerhin wollten wir diese Nebenbeobachtung der Vollständigkeit halber nicht unerwähnt lassen. Es hätte nun zwar sehr viel Verlockendes, sich mit Erklärungsversuchen dieser Thatsache zu befassen. Indessen sind gerade die Möglichkeiten, welche der Atropinwirkung zur Erklärung dienen können, nach allen Richtungen so erschöpfend und bis heute doch noch unklar, oder besser gesagt, unaufgeklärt behandelt, dass ich lieber meinem festen Vorsatze, mich auf die Berichtung der Thatsachen zu beschränken, getreu bleibe, zumal da ich nicht im Stande wäre, eine neue Hypothese aufzustellen, sondern mich an die bestehenden mit willkürlicher Auswahl anlehnen müsste.

6. Eserin, in gleicher Weise angewendet, bedingt zunächst eine Drucksteigerung, der aber in allen Fällen nach Verlauf von spätestens einer Stunde (nachdem sich Myosis entwickelt) eine Druckerniedrigung unter die Norm nachfolgt.

Auch in dieser Hinsicht können wir in der Hauptsache auf unsere Versuchsprotokolle verweisen. Wir besitzen hierfür 7 Fälle, welche im oben bezeichneten Sinne als durchaus vollgültig anerkannt werden müssen. Die Druckerniedrigung unter die Norm schwankte zwischen 4 und 12 Mm. Hg. Wir konnten sie in allen Fällen constatiren, bis auf den einen oben in extenso mitgetheilten, wo der Druck so enorm stieg.

Wir befinden uns in Bezug auf dieses Mittel erfreulicher Weise in Einklang mit den Ansichten von Professor Pflüger, wie er sie auf der letzten ophthalmologischen Versammlung zu Heidelberg geäussert hat. Die druckherabsetzende Wirkung gesteht er zwar zu, konnte sie aber wegen des Entstehens plastischer Iritis und Verstopfung seiner Canüle nie direct nachweisen. Wir freuen uns, diese Lücke ausfüllen zu können. Für die Erklärung der primären Drucksteigerung gibt uns der Fall mit der enormen Druckhöhe einen wichtigen Fingerzeig. Bedenken wir ausserdem, wie häufig nach Eseringaben am Patienten Ciliarschmerzen auftreten, so muss sich uns die Ansicht aufdrängen, dass dieses Mittel sehr leicht zu heftigen Trigeminusreizungen führen kann. Diese dürften auf reflectorischem Wege die Druckerhöhung herbeiführen, wie es ja auch von Pflüger angenommen wird. Für die praktische Verwerthung des Mittels dürfte wohl die druckvermindernde Wirkung des Eserins weitaus in den Vordergrund gestellt werden, da ja die kurz vorübergehende Erhöhung nur in ausserordentlich seltenen Fällen schädlich oder störend einwirken wird.

Unser ursprünglicher Wunsch, noch weitere Mittel in unsere Untersuchungen hereinzuziehen, wurde leider durch den Wegzug Herrn Höltzke's von der hiesigen Universität vereitelt.

Möge denn die bescheidene Arbeit ihre Bestimmung erfüllen, einen kleinen Beitrag zur Lösung der praktisch so wichtigen Fragen zu liefern. Möge sie eine wohlwollende Beurtheilung und Berücksichtigung finden.

XIII.

Bericht über einige Versuche, Infectionsfieber durch Chinininfusion zu coupiren.

Von

F. A. Hoffmann

in Dorpat.

Das grosse Ansehen, welches die Behandlung des Typhus mit Chinin sich neuerdings in vielen Kreisen errungen hat, war Veranlassung, dass ich dasselbe ebenfalls vielfach zur Anwendung gebracht habe. Auch ich habe mich überzeugt, wie mächtig dieses Mittel wirkt und halte seinen richtigen Gebrauch für eines der Hauptmittel, welche wir zur Bekämpfung langer und schwerer Fieber besitzen.

Dauernde sehr gute Resultate, welche ich so erzielte, veranlassten mich zu versuchen, ob nicht eine möglichst weit getriebene energische Darreichung im Stande sei, den Typhus und verwandte Krankheiten vollständig zu coupiren. Ich entschloss mich daher zu Versuchen mit Chinininjection direct in die Blutbahn.

Durch eine Reihe von Thierversuchen überzeugte ich mich, dass man eine Injection von 45 bis 48 proc. Alkohol, wenn sie nur mit den gewöhnlichsten Vorsichtsmaassregeln ausgeführt wird, ohne alle Gefahr wagen kann. In solcher alkoholischen Flüssigkeit kann man das Chininum muriaticum so auflösen, dass der C.-Ctm. einen Gran enthält.

Wenn man die Flüssigkeit auf Körpertemperatur erwärmt, so kann man bis zu 2 Gran in einem C.-Ctm. lösen, aber obwohl ich mehrmals auch solche Lösungen ohne irgend welchen Schaden injicirte, so stand ich doch davon ab, sie zu benutzen, da die Gefahr einer Ausscheidung des Salzes durch Abkühlung bei einer etwas länger dauernden Operation mir immer das Gefühl einer gewissen Unsicherheit und Unruhe hervorbrachte und der Vortheil, eine geringere Menge von Flüssigkeit auf diese Weise injiciren zu können, sich als ganz unerheblich herausstellte.

Die Methode gestaltete sich zu einer ganz einfachen und sicheren, als ich davon abging, die Flüssigkeit durch eine Spritze zu injiciren.

Es zeigte sich ganz besonders schwierig, eine gut schliessende, sicher zu reinigende Spritze zu haben, wenn man nicht immer wieder kleine Fehler und Missstände mit in den Kauf nehmen wollte. Der geringste Fehler rächt sich aber bei dieser Injection durch einen nachfolgenden Schüttelfrost; sobald alles exact und sauber ausgeführt wurde, so trat niemals ein solcher ein. Das Eintreten eines Schüttelfrostes ist ein sicheres Zeichen, dass ein Fehler von Seiten des Arztes gemacht worden ist.

Die Lösung wurde so bereitet, dass die nothwendige Portion des Chininsalzes in absolutem Alkohol heiss gelöst wurde; man braucht davon nicht halb soviel C.-Ctm., als man Gran Chinin hat. Ich liess das Salz eine Nacht mit dem absoluten Alkohol stehen und verdünnte am anderen Tage mit destillirtem Wasser, welches heftig gekocht worden war; es wurde so viel Wasser hinzugesetzt, dass man eine alkoholische Flüssigkeit von 45 bis 48 pCt. hatte. Niemals war die Flüssigkeit ganz klar, sie wurde daher noch durch ein Filter gelassen, welches mit kochendem Wasser und absolutem Alkohol gewaschen war. Nun hatte ich eine wasserklare Flüssigkeit, welche für 2,0 Chinin. muriat. gewöhnlich 28 bis 30 C.-Ctm. betrug. Nachdem die Vene freigelegt war, wurde diese Flüssigkeit in eine Pipette gesogen, welche durch ein kurzes Gummistück mit einer passenden Canüle armirt war; der Arm des Patienten wurde in die Höhe gehalten und man liess die Lösung so langsam wie möglich in die Vene hineinlaufen. Darauf wurde die Wunde geschlossen. Alle zu benutzenden Gefässe waren vorher mit frisch ausgekochtem destillirten Wasser und absolutem Alkohol gewaschen, die Operation wurde unter Beobachtung aller Cautelen der neueren Chirurgie ausgeführt und hat sich, nachdem die nöthige Erfahrung gesammelt worden ist, jetzt für uns zu einer einfachen Manipulation gestaltet, welcher ich keine grössere Bedeutung wie einer gewöhnlichen subcutanen Injection beilegen würde, wenn sie nicht so viel mehr Zeit kostete.

Die Methode in dieser Art und Weise wurde erst während der nun zu beschreibenden Versuche ausgebildet, den Schüttelfrost findet man daher öfter verzeichnet; ich wiederhole, dass man ihn bei genauer Beachtung aller Cautelen mit Sicherheit vermeiden kann.

Bei den Versuchen, Fieberkranke durch Chinininfusion zu behandeln, wurde mit sehr kleinen Dosen begonnen, da ich ganz übertriebene Voraussetzungen von der Wirksamkeit des direct ins Blut kommenden Chinins mir machte; ich begann mit 0,1 bis 0,2 und 0,5 Chinin. muriatic. Von allen diesen Versuchen spreche ich nicht, denn es zeigte sich, dass bei meinen Kranken (und ich nahm aller-

dings nur solche, welche ein sehr schweres und hohes Fieber hatten) Gaben von weniger als 1,0 keine merkliche Einwirkung auf die Temperatur hervorbrachten. Bei einem 13jährigen Schulknaben wirkte allerdings schon 0,6.

E. J., 13 Jahre alt, hat seit mehreren Tagen hohes Fieber; am 8 und 9. Krankheitstage 40,0, am 11. Morgens 9 h. 39,3. 11 h. 33 m. Infusion von 0,6 Chinin. sulfur. 1 h. 40°, 2 h. 40°, 3 h. 38,4°. 4 h. 38,6, 5 h. 39,1; am folgenden Tage Morgens 38,9, Abends 39,5. Der weitere Verlauf war der eines mittelschweren Abdominaltyphus, welcher Anfang der 4. Woche in völlige Genesung überging.

Bei grösseren Dosen war die Wirkung natürlich länger und energischer.

A. J., 17 Jahre alt, Typhus abdominalis. Am 11. Krankheitstage Morgens 9 h. 39,3. 11 h. Chinin. sulfur. 1,3. Es folgte ein Schüttelfrost. 12 h. 25 m. 40,7, 1 h. 25 m. 39,7, 3 h. 38,1, 4 h. 38,0, 5 h. 37,5. Am folgenden Tage Morgens 38,5, Abends 40,1. Der weitere Verlauf war günstig, Genesung in der 3. Woche.

Die grösste angewandte Dosis war 2,1 Chinin. muriat.

H. G., 30 Jahre, erkrankte mit den Symptomen eines schweren Typhus abdominalis; Temperatur andauernd zwischen 39,5 und 40,0. Am 15. Krankheitstage 11 h. 39,3, 12 h. Chinininfus. 12 h. 45 m. Schüttelfrost, Temp. bis 41,5. 4 h. 30 m. 37,3, 9 h. Abends 35,9, am folgenden Morgen 37,0, Abends 38,6, darauf Morgens 39,3, Abends 39,5, Morgens 39,5, Abends 40, Morgens 40,3, Abends 38,8 (!), Morgens 39,3. Nun 6,0 Natr. salicyl. und 3 Tage später war Patient fieberfrei.

Ich könnte noch einige Fälle anführen, aber das Resultat erhellt schon aus den vorliegenden: man kann die Temperatur sicher herabsetzen, aber den Verlauf der Krankheit kann man damit nicht wesentlich abkürzen. Das Chinin wirkt offenbar etwas schneller, als wenn man es per os eingibt; der Temperaturabfall tritt schon nach 3—4 Stunden ein. Ferner braucht man auch zweifellos eine geringere Dosis, etwa die Hälfte von der für den Magen nöthigen, aber mehr als durch die Darreichung per os habe ich in den mir vorliegenden Fällen nicht erreicht, und so kann also diese Art der Chininmedication nur ein theoretisches Interesse beanspruchen, da Niemand, um 1,0 Chinin zu sparen, die Weitläufigkeiten der Infusion auf sich nehmen wird.

In zwei Fällen wurden Krampfanfälle gleich nach der Chinininjection beobachtet.

Mai, R., 32 Jahre alt, erkrankte am 20. September 1882; wurde mit Salicylsäure behandelt, bis sie alle Medicin erbrach. Am 15. Krankheitstage war die Temperatur 38,7, Puls 100 um 10 h. 25 m. Morgens. Es wurden ihr 21 C.-Ctm. infundirt, welche 1,8 Chinin. muriat. enthielten.

Beim 16. C.-Ctm. zeigte sich Schlucken und Brechneigung; da die Erscheinungen heftiger wurden, unterbrach man beim 21. C.-Ctm. die Injection. Sogleich klonische Zuckungen in den verschiedenen Muskeln des Gesichts und der Extremitäten; Pupillen wurden sehr weit, Gesicht blass livide, Respiration, von trachealem Rasseln begleitet, setzte endlich aus, die Zuckungen dauerten fort. Der Puls war während der ganzen Zeit sehr gut, regelmässig, kräftig. Dieser Zustand dauerte ca. eine Minute, worauf die Patientin nach eingeleiteter künstlicher Respiration zu athmen begann und die Zuckungen nachliessen. Sie schlug die Augen auf und schaute mit ängstlichem Ausdruck um sich, schrie einige Male, namentlich bei Berührung auf, als ob sie etwas fürchte. In 2—3 Minuten ging auch dieses vorüber; um 11 h. schlief sie ganz ruhig. 11 h. 15 m. 38,7, Puls 96, Resp. 34; 12 h. 30 m. Temp. 39,5, Puls 88, Resp. 30. Es trat Erbrechen von grünem Schleim ein. 2 h. 15 m. 38,6, Puls 90, Resp. 26. Auf ein geringes Kältegefühl folgte Hitze und starker Schweiss. 4 h. 35 m. 37,3, Puls 84, Resp. 25; 7 h. 30 m. 37,2, Puls 80, Resp. 24. Noch am anderen Tage Morgens war die Temperatur 37,0, Puls 82, Resp. 30, am Abend aber Temp. 39,7, Puls 108, Resp. 28; zwei Tage später begann unter starken Morgenremissionen eine schnelle Reconvalescenz. — Im zweiten Falle lag ein Typhus abdominalis vor, ebenfalls bei einem Frauenzimmer, der aber schon 4 Wochen gedauert hatte. Dies Fieber war von einer solchen Heftigkeit, dass die Temperatur immer über 40 betrug; durch Chinin, Salicylsäure und kalte Bäder hatte man es höchstens ganz vorübergehend etwas herabgesetzt. Sie war andauernd somnolent. Am 17. Februar, eine halbe Stunde nach der Injection, kurze klonische Zuckungen der verschiedensten Muskeln, die Respiration setzt aus; nach ein paar künstlichen Respirationszügen ruhiges Athmen. Am 18. wurde Patientin kalt gebadet, am 19. erhielt sie 40 Gran Chinin per os, welche gar nicht auf die Temperatur wirkten; dieselbe war andauernd über 40. Am 20. wurde wieder energisch kalt gebadet, Temperatur andauernd 40. Am 21. erhielt Patientin 60 Gran Chinin. muriat. per os um 12 h. Darnach Erbrechen um 1 h., 1 h. 30 m. und 2 h. 15 m. Krampfanfälle, dem oben beschriebenen ähnlich. Nach dieser Dose sank die Temperatur bis zum Nachmittag 6 h. auf 36,9, Puls von 120 auf 96; um 12 h. Nachts aber war die Temp. 40,4, Puls 120. Am 22. entwickelte sich eine grosse Dämpfung auf der linken Lunge mit Auswurf pneumonischer Sputa, am folgenden Tage todt.

In beiden Fällen war sicher zu constatiren, dass nach den durch die Chinininfusion erzeugten Krämpfen keine Störungen zurückgeblieben waren. Die Beobachtung im zweiten Falle zeigt, dass es wirklich das Chinin war, welches die Krämpfe hervorbrachte und nicht eine etwa mit der Injection verbundene Schädlichkeit. Die erste besonders werthvolle Beobachtung, welche von mehreren Aerzten gleichzeitig controlirt wurde, zeigte, dass es sich nur um eine Respirationsstörung handle, während der Puls voll und regelmässig blieb. Im zweiten Falle ist die kleine Dosis bemerkenswerth, welche hier den Krampf erzielte; wir hatten hier ein durch langes, hohes

Fieber schon äusserst geschwächtes Individuum vor uns, welches ausserdem schon vor dieser Krankheit psychisch etwas afficirt gewesen ist, wie sicher constatirt worden. Interessant ist auch, dass hier 18 Gran in die Vene doch eine Temperaturremission bis 38,6 hervorbrachten, während zwei Tage später 40 Gran innerlich so wenig ausrichteten, dass die Temperatur 24 Stunden auf 40 blieb; erst 60 Gran vermochten eine energische Herabsetzung zu erzielen.

Ich habe bis jetzt nur von dem Fieber der Typhuskranken gesprochen, und wir haben gesehen, dass die Chininanwendung dasselbe jedesmal sicher herabzusetzen vermag. Das Gleiche kann ich vom Fieber der Pyämischen sagen; es wird je nach der Intensität der Erkrankung eine grössere oder geringere Remission erzielt, welche aber nie 24 Stunden überdauerte, bei sehr heftigem Fieber nur 6—8 Stunden anhält. Um so auffallender waren zwei Fälle von Erysipelas, in denen keine Temperaturherabsetzung erzielt wurde, obwohl die Erkrankungen gar nicht besonders schwere waren.

Bei einem 22jährigen Mädchen, welches seit 4 Tagen Erysipelas faciei hatte, betrug die Temperatur Morgens 10 h. 40,1; es folgte eine Infusion von 25 Gran Chinin. muriat. 11 h. 39,6, 1 h. 39,9, 6 h. Abends 39,6, 9 h. Abends 39,3; am anderen Morgen 38,8, Abends 39,7, zwei Tage später starke Morgenremission und vollständige Genesung.

Bei einem 24jährigen Manne war am 6. Tage des Erysip. faciei um 9 h. Morgens Temp. 40,1. 1/2 10 h. Infusion von 32 Gran Chinin. muriat., darauf 10 h. 39,9, 12 h. 39,9, 2 h. 39,5, 4 h. 39,6, 6 h. 39,6, am anderen Morgen 39,2 und am Abend 38,4, worauf vollständige Genesung.

In beiden Fällen ist die Temperatur so wenig beeinflusst, dass man glauben muss, das Chinin könne nur einen sehr geringen Einfluss auf das Fieber bei Erysipel haben. Dagegen ist es doch unzweifelhaft, dass man die Temperatur solcher Kranken durch grosse Chinindosen herabsetzen kann; eine Menge von Aerzten hat es angewendet und gerühmt [1]), und um so mehr habe ich meinen seltsamen Misserfolg verzeichnen zu müssen geglaubt. In einem dritten Falle folgte zwar der Temperaturabfall der Chininanwendung direct, aber die beiden oben citirten sprechen doch dafür, dass post hoc ergo propter hoc hier ganz und gar nicht am Platze sein durfte.

Auch in dem Falle einer sehr schweren Pneumonie, wo beginnende Herzschwäche zu energischen Maassregeln berechtigte, zeigte sich das Chinin wirkungslos.

Weib von 66 Jahren, Pneumonia crouposa duplex, Temperatur zwischen 39,0 und 39,5, am Morgen des 9. Tages Collaps. Temp. 39,2,

1) Zülzer citirt Russel, Blanc, Vogel, Alvarenza, Le Monnier, Gross, Le Monnier. Amerik. Journal. XXXVII. p. 294. Januar. Rapmund, Deutsche Klinik 1874. 7.

Puls unzählbar; es wurden 27 Gran Chinin. sulfur. in 46 C.-Ctm. 45 proc. Alkohols gelöst injicirt, aber die Temperatur blieb den ganzen Tag zwischen 39,4 und 38,6 und stieg am anderen Morgen auf 40,2. Das Verhalten des Pulses hatte sich zwar sehr gebessert, aber der Tod trat doch im Laufe des folgenden Tages ein.

Auch bei dem Fieber des Phthisikers habe ich einige Chinininjectionen gemacht, das Resultat war aber nur, dass am Abend des betreffenden Tages die Temperatur normal, resp. subnormal war; für den weiteren Verlauf ergab sich kein Nutzen.

Neben der Wirkung auf die Temperatur ist noch die Wirkung auf den Puls zu verzeichnen; derselbe wurde in allen Fällen langsamer und kräftiger und dies war um so auffallender, je grösser die angewandten Chinindosen waren. Eine gewisse Rolle bei dieser Wirkung in meinen Fällen kann übrigens auch dem Alkohol zugeschrieben werden, welcher einen Bestandtheil der Injectionsflüssigkeit bildete, und diese Versuche würden nicht so überzeugend für den günstigen Einfluss des Chinins auf den Puls sprechen, wenn die Thatsache nicht schon längst durch die innere Darreichung über allen Zweifel festgestellt wäre. Einige Male schien es, als wenn in Folge der grossen Chinindosen eine Erweiterung der Pupillen einträte; doch war dieses nicht constant zu verzeichnen.

Es ist mir zweifelhaft gewesen, ob solche negativen Resultate, wie die vorliegenden, verdienen, der Oeffentlichkeit übergeben zu werden. Aber bei der jetzigen Richtung der Therapie liegt eine Idee, wie die hier ausgeführte, nahe und musste früher oder später der experimentellen Untersuchung unterzogen werden. Auch ist die Frage offen, ob nicht diese Application in dem Beginne der Infectionsfieber mehr leisten kann als in Stadien, wo die Krankheit schon den Höhepunkt ihrer Entwickelung erreicht hat. Endlich ist es gewiss werthvoll, zu wissen, dass man sich so energische Eingriffe ohne Gefahr für den Patienten erlauben darf. Was das Chinin nicht leisten kann, ist vielleicht einmal von anderen Mitteln zu hoffen, und es ist schon von Belang, erfahren zu haben, dass man 30 und mehr C.-Ctm. 45 proc. Alkohols in die Vene injiciren kann. Für gewisse Collapszustände gedenke ich entschieden bei sich darbietender Gelegenheit solchen Versuch zu machen.

XIV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

49.

Zur Pharmakologie der Camphergruppe.

Von

Dr. Paolo Pellacani

aus Modena.

Obwohl über den gemeinen Campher schon seit Jahren pharmakologische Arbeiten von Hoffmann[1]) und Hübner[2]) vorliegen, war doch das chemische Verhalten dieses Mittels im Organismus unbekannt. Erst Wiedemann[3]) begann das Studium der im thierischen Körper entstehenden Umsetzungsproducte dieses Stoffes, welche hierauf von Schmiedeberg und Meyer[4]) genauer in ihren Eigenschaften untersucht und erforscht wurden.

Während aber in Betreff des gewöhnlichen Camphers das frühere Dunkel einer genaueren Kenntniss gewichen ist, so bleibt doch neben diesem Stoffe eine Gruppe von Substanzen, die demselben in ihrer chemischen Zusammensetzung oder Beschaffenheit nahe stehen, deren pharmakologische Stellung aber erst durch physiologische Versuche zu ermitteln bleibt. Hinsichtlich einiger derselben ist die therapeutische Anwendung aller anderen Untersuchung vorangegangen und besteht hier dieselbe Periode der Ungewissheit und der widersprechenden Beobachtungen, die so lange in der Geschichte des gewöhnlichen Camphers geherrscht hat.

Delioux de Savignac empfahl als schmerzstillendes und local anästhetisches Mittel den Pfefferminzcampher[5]), den er bei Neural-

---

1) Beiträge zur Kenntniss der phys. Wirkungen der Carbolsäure und des Camphers. Inaug. Diss. Dorpat 1866.

2) Wirkung des Camphers auf die Leistung des Froschherzens. 1870.

3) Beiträge zur Kenntniss d. Wirkung d. Camphers. Dieses Arch. Bd. VI. 1876.

4) Ueber die Stoffwechselproducte nach Campherfütterung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1881.

5) L'essence de Menthe et ses propriétés antalgiques. Gaz. méd. de Paris.

gien anwendete. Markuson[1]) untersuchte den Einfluss des Pfefferminzöls auf den Organismus, zu welchem Behufe er sich einer Emulsion dieses Stoffes bediente, die er den Thieren in die Venen einspritzte. So prüfte er namentlich den Einfluss des Pfefferminzöls auf die Reflexbewegungen bei Fröschen, die sich unter dem Einflusse des Strychnins befanden. Wir müssen in Betreff dieser seiner Untersuchungen bemerken, dass die Embolien, zu welchen die Einspritzungen Veranlassung gaben, in nicht geringem Maasse die gewonnenen Resultate beeinflussen konnten; und was den Einfluss auf die Reflexbewegungen anlangt, so waren zu Untersuchungen darüber die Frösche die am wenigsten geeigneten Thiere, weil mit dem Eintritte der Muskellähmung, die bei ihnen durch die Wirkung des Pfefferminzcamphers herbeigeführt wird, jedes sichere Urtheil über den Zustand des Rückenmarks unmöglich wird. Das Sicherste noch, was man bisher über die Pfefferminze weiss, liegt darin, dass dieses Kraut, dessen wirksamer Bestandtheil das Menthol ist, einen Einfluss auf die weissen Blutkörperchen des circulirenden Blutes ausübt, und zwar die Zahl derselben vermindert, wie sich dieses aus den übereinstimmenden Untersuchungen von Markuson, H. Meyer[2]) und Binz[3]) ergibt.

Macdonald[4]) fand, dass das Menthol ein gutes Antisepticum ist, indem es bei einer Concentration von 1 pCt. die Entwicklung der Bakterien verhindert und so wirksam ist wie die Carbolsäure in Lösungen von 1:500. Auch hat Macdonald das Menthol mit Erfolg als Antineuralgicum angewandt.

Weder physiologische noch therapeutische Kenntniss besitzt man bisher von dem Borneol, welches vom Dryobalanops Camphora stammt, aber auch aus dem gewöhnlichen Campher durch Erhitzen mit alkoholischer Kalilösung oder nach vorgängiger Einwirkung von Natrium künstlich dargestellt werden kann.[5])

Wie in Betreff des Menthols, so sind auch hinsichtlich des Bromcamphers die klinischen Versuche den pharmakologischen vorangeeilt.

Deneffe machte zuerst auf den Bromcampher als ein sehr

1) Das Pfefferminzöl. Inaug. Diss. Halle, 1877.

2) Inaug. Dissert. Bonn 1874.

3) Dieses Archiv. Bd. V.

4) Edinburg med. Journ. 1880.

5) Ich freue mich, diese Gelegenheit ergreifen zu dürfen, um dem Herrn Prof. Robert Schiff in Modena meinen innigsten Dank zu sagen für das mir freundlichst zur Verfügung gestellte sehr schöne Borneolpräparat, das er nach einem eigenen, noch unbeschriebenen Verfahren dargestellt hatte.

kräftig auf das Nervensystem wirkendes, beruhigendes Mittel aufmerksam und wandte es mit Erfolg in der Gabe von 3—4 Grm. in 24 Stunden bei Delirium tremens an.[1])

Bourneville beobachtete bei der subcutanen Anwendung des Campher-Monobromids Abnahme der Puls- und Athemfrequenz, Erniedrigung der Temperatur und narkotische Wirkung auf die Thiere. Bei Epilepsie sah er einen günstigen Einfluss davon auf die Zahl und Intensität der Anfälle. Auch sah er von diesem Stoffe gute Erfolge bei Hysterie und bei der auf Erkrankungen des Herzens und der Aorte beruhenden Athemnoth.[2])

Samson wandte bei Menschen den Bromcampher in der Dosis von 1 Grm. an. Er fand Abnahme der Pulsfrequenz, aber weder einen narkotischen, noch sonstigen Einfluss auf die Nervencentren. Später, im Jahre 1875, theilte er mit, dass er beim Menschen unter dem Einflusse dieses Stoffes einen durch Hallucinationen unterbrochenen Schlaf beobachtet habe.[3])

Einen deutlichen Einfluss auf die Reflexe nebst Schlaf und Prostration beobachtete Nolonta y Wio. Diese Erscheinungen sollen nach dem Verfasser anhalten, auch wenn man hierauf den Thieren Strychnin beibringt.[4])

Goss will den Bromcampher in kleinen Gaben mit Erfolg beim Veitstanze, bei der Spermatorrhoe und bei der Nymphomanie angewandt haben.[5])

Ferner wurde dieser Stoff von Fonkaufer in der Dosis von 0,12—0,15 Grm. mit besonderem Erfolge als Hypnoticum in einigen Fällen von Schlaflosigkeit angewandt.[6])

Schmiedeberg und Meyer gelang es die meisten aus dem Campher im Organismus entstehenden Säuren, sowie die Salze und Zersetzungsproducte derselben zu erforschen.[7]) Eine der wichtigsten Säuren, die Camphoglykuronsäure, liefert bei Erwärmen in wässeriger Lösung mit 4—6proc. HCl oder Schwefelsäure ein Zersetzungsproduct, welches in Aether löslich und durch denselben aus der Flüssigkeit entfernbar ist. Dieses Product ist ferner in Wasser löslich,

---

1) Presse médicale Belge. 1871.

2) Physiological an therap. researches on Monobromid. 1874. — Cfr. Progrès médic. 1874, 1875 sowie Gazette des hopitaux. 1874. 101.

3) Practitioner. 1875.

4) Indipendenzia medic. de Barcellona. 1875.

5) Philadelphia Med. and Surg. Repert. Oct. 1876.

6) Correspondenzblatt der schweizer Aerzte. 1877.

7) A. a. O.

krystallisirbar und bei 197° C. schmelzbar. In Berührung mit Säuren liefert es Aether und stellt demnach, ähnlich dem Borneol, einen secundären Alkohol von der Formel $C_{10}H_{16}O_2$ dar. Es wurde von Schmiedeberg und Meyer mit dem Namen Campherol bezeichnet.

Ich will zunächst die Ergebnisse meiner Untersuchungen über diese Substanz mittheilen, worauf ich zu den anderen Campherarten übergehen werde.

I.

Ueber das Campherol.

Mehrere Wochen hindurch reichte ich Hunden täglich eine Menge Campher, welche zwischen 4 und 6 Grm. schwankte. Es ist zu bemerken, dass, wenn die Thiere auch keine acuten Vergiftungserscheinungen darbieten, sich bei ihnen nach einigen Wochen eine Neigung zu epileptiformen Krämpfen einstellt, und dass sich solche Krampfanfälle mehrere Male in 24 Stunden wiederholen können. Man sieht daraus, dass das Auftreten von epileptiformen Krämpfen bei Camphergebrauch nicht nothwendig an die acute Camphervergiftung gebunden ist. Ob ferner diese Krämpfe auf eine Reizung der Medulla oblongata, wie Wiedemann annimmt, oder auf die Reizung jener Zone der Hirnrinde zurückzuführen sind, welcher auf Grund der neueren Forschungen eine wichtige Rolle bei der Auslösung der epileptischen Krämpfe zugeschrieben wird, darüber konnte ich noch nicht ins Klare kommen.

Da der Hauptzweck dieser Campherfütterung darin lag, Campherol zu gewinnen, so will ich in Kürze die Darstellungsweise dieses Stoffes beschreiben.

Man fällt den Harn erst mit basisch-essigsaurem Bleioxyd und alsdann mit Ammoniak. Der gut ausgewaschene ammoniakalische Bleiniederschlag wird durch Schwefelwasserstoff zersetzt. Die filtrirte Flüssigkeit, welche die vom Campher abgeleiteten Säuren enthält, wird eingedampft und die Säuren in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure wochenlang einer Temperatur von 60° C. überlassen. Während dieser Zeit wird davon täglich mittelst Aether eine gewisse Menge eines in letzterem löslichen Productes ausgezogen. Der Aether wird mit kohlensaurem Natron und Wasser ausgewaschen und hierauf abdestillirt. Der rasch krystallisirende Rückstand wird alsdann in Wasser gelöst und mittelst Kohle entfärbt. Aus der wässerigen Lösung wird er abermals und nun in reinem Zustande durch Aether ausgezogen.

Das Campherol krystallisirt rasch und erscheint dann als schneeweisse Substanz von eigenthümlichem Geruche, welcher gar nicht

an den des Camphers erinnert. Es sublimirt bei einer Temperatur, welche noch unterhalb seines Schmelzpunktes liegt, und löst sich in kaltem Wasser im Verhältniss von 6—7 zu 100.

Physiologische Versuche an Fröschen und Säugethieren.

Wenn man einem Wasserfrosch in den dorsalen Lymphsack 0,01—0,02 Grm. gelösten Campherols einspritzt, so bemerkt man zunächst das Aufhören der spontanen und Reflexbewegungen und Stillstand der Respiration. Die directe Reizung der Muskeln ruft Contractionen hervor; die der Nerven und des Rückenmarks bleibt ohne Erfolg. Es handelt sich also wie beim Campher um eine curareartige Wirkung. — Wird bei einem Frosche nach Blosslegung des Ischiadicus der Oberschenkel in der Mitte seiner Länge mittelst eines unter dem Nerven durchgezogenen Fadens unterbunden, so dass die Ligatur die ganze Dicke des Gliedes umfasst, aber den Nerven freilässt, und spritzt man alsdann die Campherollösung in den Rückensack ein, so bleibt das Glied von der Lähmung verschont. Die Reizung des Nerven ruft dann Contractionen hervor, die des Rückenmarks nicht. Letzteres deutet auf eine Lähmung des Rückenmarks hin.

Bei der Anwendung des Campherols sieht man zuweilen bei Fröschen auf leichte Reizung der sensibeln Nerven Krämpfe eintreten. Diese Erscheinung ist vorübergehend und stellt sich alsbald die allgemeine Lähmung ein. Bei starken Dosen ist die Wiederherstellung des Frosches nicht möglich und das Thier stirbt.

Wie der Campher, so wirkt auch das Campherol durchaus anders auf die Säugethiere, als auf die Kaltblüter, indem es bei ersteren wesentlich eine auf das Rückenmark und die Medulla oblongata localisirte erregende Wirkung ausübt. Die Haupterscheinung, welche die Säugethiere unter dem Einflusse des Campherols darbieten, besteht eben nicht in epileptiformen Krämpfen, sondern in Convulsionen, welche durch Pausen von verschiedener Dauer, je nach der Höhe der angewandten Dosis, unterbrochen werden. — Das Campherol ist viel wirksamer als der Campher und ruft bei Kaninchen schon in der Gabe von 1 Grm. Erscheinungen spinaler Erregung hervor, gefolgt von Respirationsstörungen, welche das Leben der Thiere in Gefahr setzen können. Ja, die Erscheinungen, unter welchen die durch Campherol vergifteten Säugethiere sterben, lassen sich insgesammt auf Reizung der im verlängerten Mark gelegenen Centra zurückführen.

Einfluss auf die Circulationsorgane.

Bei einer Rana esculenta mit blossgelegtem Herzen bemerkt man unter dem Einflusse von 0,01—0,02 Grm. Campherol, bevor noch irgend Erscheinungen von Seiten des Nerven- und Muskelsystems eintreten, eine beträchtliche Abnahme der Frequenz der Herzschläge und damit zugleich eine Zunahme ihrer Energie: reichliche Füllung des Herzens mit Blut während der langen Diastole und vollständige Entleerung durch eine kräftige Systole. Die ursprüngliche Frequenz von etwa 40 Schlägen in der Minute sinkt auf 15—20, und diese Frequenzabnahme hält an, bis die übrigen durch das Campherol hervorgerufenen Erscheinungen aufhören.

Die Erklärung dieser Erscheinungen anlangend, lag die Vermuthung nahe, dass sie auf Reizung des Vagus beruhen und dass letztere centralen oder terminalen Ursprunges sei. Indessen fand sich, dass die Durchschneidung des Vagus oder Lähmung desselben durch Atropin keine Aenderung in obigen Erscheinungen hervorbringt.

Das unter dem Einflusse des Campherols befindliche Herz wird durch Muscarin nicht in Stillstand versetzt, und der durch letztgenannten Stoff bewirkte Stillstand des Herzens wird durch Campherol beseitigt. Lässt man aber auf das Herz Gifte einwirken, welche dasselbe lähmen (wie Apomorphin, Kupfersalze), so wird die Wirkung des Campherols aufgehoben.

Man darf daher schliessen, dass das Campherol, unabhängig von einer Einwirkung auf die Nerven, direct eine Verminderung der Frequenz und Zunahme der Energie der Herzschläge bewirkt. Letztere Wirkung dürfte auf einer directen Erregung des Herzfleisches beruhen, erstere dagegen als Folgewirkung der anderen zu betrachten sein.

Wir müssen daher das Campherol an die Seite jener Gruppe aromatischer Substanzen stellen, welche, wie das Phenylglykokoll, das Anilinsulphat, der Campher, das Cumarin u. a., direct den Herzmuskel erregen.

Zur graphischen Darstellung der Erscheinungen, welche das Campherol im Herzen hervorruft, habe ich mich des Apparates von Williams bedient. Bekanntlich setzt bei der Anwendung dieses Apparates ein Gemisch von $^2/_3$ defibrinirten Kaninchenblutes und $^1/_3$ Kochsalzlösung das ausgeschnittene Herz wieder in Bewegung, während zu gleicher Zeit die Pulsationen des isolirten Herzens mittelst eines kleinen Manometers registrirt werden. Die auf ihre Wirkung

auf das Herz zu prüfende Substanz wird entweder dem circulirenden Blutgemenge beigemischt, oder man lässt sie von aussen her auf das Herz einwirken, indem man sie in den Behälter bringt, worin das Herz eingetaucht ist. — Eine specielle Rücksicht, die ich bei meinen Versuchen auch nie ausser Acht gelassen habe, ist darauf zu nehmen, dass der Druck im Apparate stets unverändert erhalten bleibe.

Nachdem eine Zeit lang die normalen Herzbewegungen aufgeschrieben worden, wird der circulirenden Flüssigkeit 0,01 Campherol, in 1 C.-Ctm. Wasser gelöst, zugesetzt, worauf schon nach 10 Secunden die Herzschläge weniger frequent, aber bedeutend energischer werden. Die Frequenzabnahme der Herzschläge entspricht durchweg ganz genau der Zunahme ihrer Amplitude. — Setzt man nach und nach Campherol hinzu, so dauern diese Erscheinungen lange fort. Erreicht aber die Menge des in der circulirenden Flüssigkeit enthaltenen Campherols 0,08—0,10 Grm. so stellt sich Lähmung des Herzmuskels ein: das Herz bleibt für jeden Reiz unerregbar.

Versuche am Circulationsapparate der Säugethiere ergaben, dass der Blutdruck nach subcutaner oder intravenöser Injection selbst kleiner Campheroldosen (0,01 — 0,03) ein Ansteigen zeigt. Dieses ist jedoch nicht continuirlich, sondern rhythmisch und erinnert sehr an das ebenfalls rhythmisch erfolgende Ansteigen des Blutdrucks nach Injectionen von Campher.

Die manometrischen Beobachtungen an Säugethieren stellen also den Einfluss des Campherols auf den Blutdruck ausser Zweifel. Nebenbei bewirkte das Campherol ausser der constanten Zunahme des Blutdrucks und unabhängig von dem Einflusse auf die Vagi Abnahme der Frequenz und Zunahme der Energie der Herzschläge, wie dies ersichtlich wird aus der Betrachtung der Curven des Herzschlages und des Blutdrucks in der Carotis vor und nach der Darreichung des Campherols. Das Campherol hat demnach in kleinen subcutanen Gaben eine ähnliche Wirkung auf die Gefässe, wie der Campher in grossen Gaben und zugleich eine erregende Wirkung auf das Herz, wie sie Wiedemann für den Campher nicht hat nachweisen können. Was die Art der Einwirkung des Campherols auf das Herz anbetrifft, so kann dieselbe nur in einem directen Einflusse auf das Herzfleisch bestehen, wie dies durch die Versuche an Fröschen dargethan wird; die Wirkung aber auf die Gefässe ist offenbar in einem Einflusse auf die vasomotorischen Centra begründet, denn nach Durchschneidung des Rückenmarks in der Halsgegend fallen die Aenderungen des Blutdrucks weg.

II.

Ueber das Borneol und das Menthol.

Allgemeine Wirkung des Borneols und des Menthols auf die Säugethiere und Frösche.

Wenn man in den Rückenlymphsack eines Frosches 0,02—0,03 Grm. eine der genannten Substanzen in emulsionirtem Zustande einführt, so stellen sich folgende Erscheinungen ein:

Unterdrückung der willkürlichen und der Reflexbewegungen, Stillstand der Athembewegungen. Die Frösche liegen vollkommen gelähmt da. Reizt man das Rückenmark oder die Ischiadici mittelst des Inductionsstromes, so erfolgen Contractionen der Muskeln. Solches dauert eine Zeit lang fort, aber nach und nach wird die Reizung des Rückenmarks und der Ischiadici minder wirksam, bis endlich jede Wirkung derselben aufhört.

Die genannten Substanzen wirken demnach zunächst lähmend auf die Centralorgane des Nervensystems, worauf alsdann die Lähmung der nervösen Endausbreitungen folgt; letzteres wie bei der Wirkung des Curare.

Die Frösche überleben die Vergiftung durch diese Substanzen, besonders des Borneols, nicht, sobald die dargereichte Dosis 0,03—0,04 Grm. erreicht. Die Todesursache ist hauptsächlich in den Erscheinungen begründet, die, wie wir weiter sehen werden, im Circulationsapparate Platz greifen.

Auf die Säugethiere wirken diese Stoffe in ähnlicher Weise. So verfallen die Kaninchen nach Darreichung derselben, je nach der Dosis, in mehr oder weniger vollständige Lähmung. Bei leichteren Graden der Vergiftung betrifft die letztere nur die Bewegungen; bei hohen Dosen werden auch die Empfindung und Reflexthätigkeit aufgehoben, besonders und am schnellsten durch das Borneol. Die Athembewegungen verlieren in gleichem Maasse an Frequenz und Tiefe, das Thier wird kalt, die Herzthätigkeit nach und nach schwächer, bis sie ganz erlischt.

Nun will ich einige Versuche im Detail schildern.

Kaninchen von 1200 Grm. Körpergewicht. Um 10 h. 50 m. Morgens werden 2,50 Grm. Borneol in Emulsion in den Magen eingeführt. Nach 10 m. vollständige motorische Lähmung, besonders an den unteren Extremitäten. Prostration. Aufhebung der Reflexe. Anzeichen von Empfindlichkeit bestehen fort. Das Thier wird kalt. Nystagmus. Bewusstsein erhalten. Nachdem das Thier 2 Stunden in diesem Zustande verblieben, ist es wieder hergestellt.

Einem anderen Kaninchen von 1280 Grm. Körpergewicht werden um 11 h. 5 m. Morgens (27. December) 4 Grm. Borneol in den Magen eingeführt. Alsbald stellt sich vollständige motorische Lähmung ein. Empfindung wohl erhalten. — Um 11 h. 25 m. geht auch diese, sowie die Reflexthätigkeit (mit Einschluss der Hornhautreflexe) verloren. Die Reizung des peripherischen Stumpfes des Ischiadicus ruft Zuckungen der zugehörigen Muskeln hervor. Die Reizung des centralen Stumpfes erregt keine Reflexbewegungen in anderen Muskeln des Körpers. Die Reizung des Rückenmarks durch Application zweier Elektroden an den oberen Brusttheil desselben bleibt trotz allmählich steigender Intensität des Stromes ohne Wirkung. — Die Athemfrequenz, die im normalen Zustande 160 Athemzüge in der Minute betrug, ist auf 30 gesunken. — Herzschlag schwach; die Frequenz desselben wenig alterirt.

Viel langsamer entwickeln sich diese Erscheinungen unter dem Einflusse des Menthols. Einem Kaninchen von 1620 Grm. Körpergewicht, mit der Athemfrequenz 80 und der Pulsfrequenz 200 in der Minute, werden 4 Grm. emulsionirten Menthols in den Magen eingeführt. Nach 15 m. vollständige motorische, unvollständige sensible Lähmung. Aufhebung der Reflexe. Thätigkeit des Grosshirns erhalten: das Thier bleibt vollkommen intelligent, will fliehen, wenn es Lärm hört u. s. w.

Nach 25 m. bleibt der geistige Zustand derselbe. Empfindung aufgehoben. Das Thier ist kalt.

	Athemfrequenz	44	in	der	Minute,
	Pulsfrequenz	200	=	=	=
Nach 35 m.	Athemfrequenz	12	=	=	=
	Pulsfrequenz	84	=	=	=

Die Athemfrequenz nimmt immer mehr ab, das Herz wird immer schwächer. Auch die Geistesthätigkeit erlischt nach und nach. Nach 1 Stunde ist das Thier todt. — Leichenbefund negativ.

Die beiden betrachteten Stoffe zeigen demnach, bis auf quantitative Unterschiede, eine sehr ähnliche Wirkung auf das centrale Nervensystem, und zwar zunächst auf das Rückenmark, in welchem die Längsleitung sowohl als die Querleitung aufgehoben wird, während die peripherischen Nerven normal verbleiben und auch die cerebralen Centra keine primäre Altération aufweisen, sondern eher nur secundär in Mitleidenschaft gezogen werden, nämlich in Folge der Veränderungen, die durch die genannten Stoffe im Circulationsapparate herbeigeführt werden.

Der Tod der Thiere ist auf Lähmung der Medulla oblongata zurückzuführen, woraus sich die Respirationsstörungen und die weiter unten zu schildernden Erscheinungen von Seiten des Circulationsapparates erklären.

Da aber diese letztere Reihe von Erscheinungen ganz unabhängig von den erstgenannten dasteht, indem die motorische und Reflexlähmung durchaus transitorisch sein kann, so wollte ich speciell

untersuchen, inwieweit die Reflexthätigkeit des Rückenmarks durch die Wirkung der in Rede stehenden Substanzen herabgesetzt oder aufgehoben werden kann.

Es war indessen keineswegs leicht, die zu wählende Versuchsmethode festzustellen. Markuson wollte derartige Untersuchungen mit der Pfefferminze an Fröschen anstellen. Da aber bei den Fröschen die hierher gehörenden nach Art des Curare eine Lähmung der peripherischen motorischen Nerven hervorbringen, so sind diese Thiere zu solchem Zwecke gar nicht verwendbar.

Bei den Säugethieren, auf die man daher angewiesen ist, bietet indessen die Feststellung der ersten und leisesten Einflüsse einer Substanz auf die Reflexe grosse Schwierigkeiten dar, indem die Hirnthätigkeit dabei jeden Augenblick eingreift und die Ergebnisse alterirt.

Um diesem Uebelstande abzuhelfen, hat man vielfach zu den Narcoticis gegriffen, welche den Einfluss des Gehirns auf die Reflexe vermindern. Doch auch dieses Verfahren hat seine Schwierigkeiten und führt nicht ganz zum Zwecke.

Ganz sicher dagegen lässt sich die Ausschliessung des cerebralen Einflusses durch die Durchschneidung des Rückenmarks erreichen. Doch können die Thiere erst längere Zeit nach Ausführung dieser Operation zu Versuchen über den Einfluss irgend eines Stoffes auf die Reflexbewegungen verwendet werden, und da mir so vorbereitete Thiere eben nicht zu Gebote standen, so nahm ich meine Zuflucht zu einem anderen Verfahren, nämlich zur Prüfung des Einflusses, welchen die untersuchten Substanzen auf die Empfänglichkeit der Thiere für die reflexerregende Wirkung des Strychnins ausübten, wobei mir die Bestimmungen von Falck über die Minima der tetanuserregenden Strychnindosen [1]) zur Grundlage dienten.

Zuerst reichte ich den Thieren den zu prüfenden Stoff (Borneol, Menthol) und sah, in welchem Maasse die Empfindlichkeit, die Reflexe u. s. w. herabgesetzt wurden. Darauf brachte ich den Thieren nach und nach sehr kleine Strychningaben bei, um die kleinsten Mengen zu bestimmen, welche nun zur Steigerung der Reflexe, zur Erzeugung tonischer Krämpfe und endlich zum Zustandekommen eines tödtlichen Tetanus erforderlich wären.

Bekanntlich beträgt nach Falck für Kaninchen das Minimum der Strychnindosis, die einen tödtlichen Tetanus hervorzurufen im Stande ist, 0,00075 Grm. per Kilogramm Körpergewicht.

---

1) Falck, Vierteljahrschrift für gerichtliche Medicin. 1875.

Bei einem Kaninchen von 1175 Grm. Körpergewicht führte ich um 6 h. 4 m. 1,75 Grm. Borneol in den Magen ein.

Um 6 h. 25 m. ist eine sehr leichte motorische Lähmung mit Abnahme der Empfindlichkeit und Herabsetzung der Reflexe zu erkennen.

6 h. 27 m. subcutane Injection von 0,9 Mgrm. schwefelsauren Strychnins, d. h. 0,7 Mgrm. per 1000 Grm. Körpergewicht.

6 h 40 m
6 h 45 m
6 h 50 m
6 h 55 m } Auf angebrachte schmerzhafte Reize keine lebhafteren Reflexbewegungen als zuvor.

6 h 55 m Subcutane Injection von 0,4 Mgrm. schwefelsauren Strychnins.
7 h 10 m Keine Steigerung der Reflexe.
7 h 15 m Reflexe leicht gesteigert, aber keine Krämpfe.

Das Thier bleibt bis 9 h. Abends in Beobachtung. Es erholt sich nach und nach, ohne eine einzige krampfhafte Contraction gezeigt zu haben.

Bei diesem Versuche war $1\frac{1}{2}$mal so viel Strychnin beigebracht worden, als sonst zur Erzeugung eines tödtlichen Tetanus erforderlich ist, ohne dass es zu Krämpfen gekommen wäre.

Diese Versuche wurden mit wechselnden Borneolgaben wiederholt. Bei stärkeren Dosen dieses Stoffes können die Thiere, ohne in Krämpfe zu verfallen, grössere Strychninmengen ertragen, z. B. das Doppelte von der kleinsten letalen Dosis; doch gehen dabei nicht selten die Kaninchen an der durch das Borneol bewirkten Lähmung zu Grunde.

Jedenfalls bleibt es aber festgestellt, dass auch mittelgrosse Borneolgaben die Reflexe bedeutend herabsetzen und die Wirkung des Strychnins in hohem Maasse schwächen.

Auch das Menthol, wenngleich dazu grössere Mengen davon erforderlich sind, zeigt einen unzweifelhaften Einfluss auf die Reflexcentra des Rückenmarks.

Wirkung des Borneols und des Menthols auf die Circulationsorgane.

Während sich die beiden genannten Stoffe in ihrer Wirkung auf das cerebrospinale Nervensystem, bis auf quantitative Unterschiede, sehr ähnlich verhalten, zeigen dieselben hingegen eine wesentlich verschiedene Wirkung auf den Circulationsapparat, indem das Borneol auf denselben in einer ihm eigenthümlichen Weise wirkt, das Menthol dagegen in dieser Hinsicht eher dem gemeinen Campher nahe steht.

Hier ein Versuch mit Borneol an Rana esculenta mit blossgelegtem Herzen:

Zeit in Minuten.		Frequenz der Herzschläge in d. Minute.
0 m	Normale Frequenz der Schläge des blossgelegten Herzens . . .	60
5 m	. . . .	60
10 m	Einführung von 0,03 Grm. emulsionirten Borneols in den dorsalen Lymphsack	14
15 m	. . . .	12
20 m	Herz blutleer, Systole schwach.	
25 m	Kleine, kaum sichtbare Bewegungen des Ventrikels und Vorhofs.	
26 m	Atropin 0,001 Grm.	
30 m	Keine Wirkung. — Auch die mechanische und elektrische Reizung des Herzens erweist sich wirkungslos.	

Wiederholung des Versuchs mit Borneol an einer anderen Rana esculenta mit blossgelegtem Herzen.

Zeit in Minuten.		Frequenz der Herzschläge in d. Minute.
0 m	Normale Frequenz der Pulsationen des blossgelegten Herzens .	34
5 m	Einführung von 0,04 Grm. emulsionirten Borneols in den Rückensack	
10 m	Systole schwächer, Herz wenig mit Blut angefüllt . . . : . .	28
15 m	. . . .	20
20 m	Kleine Contractionen des Ventrikels und Vorhofs. Herz leer.	
25 m	Herz blass, unbeweglich. — Physostigmin ohne Wirkung. Ebenso die mechanische und die elektrische Reizung des Herzmuskels.	

Auch in kleineren Gaben zeigt das Borneol, wiewohl langsamer, eine ähnliche Wirkung auf das Herz.

Das Menthol scheint in kleinen Gaben die Thätigkeit des Herzmuskels anzuregen; doch sobald man (bei Fröschen) die Dosis von 2—3 Ctgrm. überschreitet, wirkt es auf das Herz ähnlich dem Borneol.

Hier die Einzelheiten eines Versuchs mit Menthol an einem Frosche mit blossgelegtem Herzen:

Zeit in Minuten.		Frequenz der Herzschläge in d. Minute.
0 m	Normale Frequenz der Pulsationen des blossgelegten Herzens .	44
5 m	Einführung von 0,04 Grm. emulsionirten Menthols in den Rückensack	44
10 m	Diastole ausgiebig, Systole kräftig. Aehnliche Wirkung wie die des Camphers	32
15 m	Gleicher Zustand	30
20 m	Herz voll Blut. — Systole klein und unvollständig	26
25 m	Vorwiegen der diastolischen Pausen. Systole leicht, unvollständig	18
30 m	Systolische Bewegung kaum sichtbar.	12
32 m	Herz leer, mechanische Reizung erfolglos.	

Wie bereits hervorgehoben, kann bei kleinen Mentholgaben die

erregende Wirkung allein sichtbar sein und keine derartige Wirkung wie beim Borneol zu Stande kommen.

Was diese letztere anbetrifft, so ist dieselbe als eine lähmende und direct auf den Herzmuskel gerichtete zu bezeichnen.

Ueberdies lähmt das Borneol sehr rasch die Blutgefässe, wie durch die Beobachtung der Mesenterialgefässe nachgewiesen werden kann. Daher ist die Menge des circulirenden Blutes klein.

Dem Menthol (wie sich am besten durch Versuche an Säugethieren nachweisen lässt) kommt keine solche Wirkung auf die Gefässe zu.

Die beschriebenen Erscheinungen können mit Hülfe des Williams'schen Apparates graphisch dargestellt werden. Durch dieses genauere Verfahren lassen sich in der Wirkung der geprüften Stoffe Einzelheiten feststellen, die der gewöhnlichen Beobachtung entgehen; daher ist auch dasselbe mit Vorliebe studirt und vervollkommnet worden, zumal die Versuche am isolirten, vom Körper getrennten Herzen den Vortheil darbieten, dass auf solche Weise dieses Organ verschiedenen anderweitigen Einflüssen entzogen und damit die Deutung der Ergebnisse vereinfacht wird.


Fig. 1.


Fig. 2.

Ein normales Herz gibt die Curve (Fig. 1).

Unter dem Einflusse des Borneols erleidet die Leistung des Herzens die Modification, wie sie in Fig. 2 dargestellt ist, und endlich kommt das Herz zum Stillstande.

Aehnliche Resultate liefern die Versuche mit Menthol, doch mit

dem Unterschiede, dass hier im Anfange eine leicht erregende Wirkung auf das Herzfleisch Platz zu greifen scheint, auf welche alsdann die Lähmung desselben folgt, wenn die Gabe etwas gross ist; die kleinen Mentholgaben wirken ganz ähnlich, wie Campherol und Campher.

Versuche am Circulationsapparat der Säugethiere.

Diese Versuche dienten zum Nachweise des Einflusses der geprüften Substanzen auf das Gefässsystem und zur Feststellung, welcher Art dieser Einfluss sei. Besser als jede Beschreibung wird die tabellarische Darstellung der Versuche eine genaue Vorstellung davon geben können.

Katze von 1840 Grm. Körpergewicht.

Zeit		Blutdruck in der Carotis in Quecks. Mm.	Zahl der Herzschläge in 10''.
4 h 40 m	Thier gefesselt, nicht curarisirt	156	28
4 h 45 m	Einführung von 3 Grm. emulsionirten Borneols in den Magen	156	29
4 h 50 m	. . . .	130	33
4 h 55 m	. . . .	114	32
5 h 00 m	. . . .	84	30
5 h 05 m	. . . .	76	27
5 h 10 m	Durchschneidung der Vagi	84	30
5 h 15 m	. . . .	76	27
5 h 20 m	Die Katze ist sehr empfindlich und nicht gelähmt . .	74	26
5 h 25 m	. . . .	72	24
5 h 30 m	. . . .	72	24
5 h 35 m	Bewegungen erhalten. Empfindlichkeit lebhaft . . .	60	20
5 h 40 m	Wirkung der Kohlensäure wegen Unterbrechung der Respiration	80	22
5 h 45 m	. . . .	80	22
5 h 50 m	. . . .	76	25
5 h 55 m	. . . .	80	24
6 h 00 m	. . . .	64	24
6 h 05 m	Der Schmerz, die Kohlensäureanhäufung und die Apnoe modificiren den Blutdruck gar nicht	76	24
6 h 10 m	. . . .	68	22
6 h 15 m	. . . .	56	20
6 h 20 m	Eintritt der motorischen Lähmung. Empfindung fast erloschen	46	18
6 h 25 m	. . . .	30	12
6 h 30 m	Die Reflexe fehlen. Das Thier ist kalt.		

Die Beobachtung wird abgebrochen.

Dieser Versuch zeigt uns das allmähliche Sinken des Blutdrucks nebst einer von den Vagis unabhängigen Abnahme der Pulsfrequenz. Der Puls ist klein, gar nicht vergleichbar mit dem unter dem Einflusse des Campherols beobachteten. Das Herz wird offenbar durch

das Borneol beeinflusst und ist die Wirkung derselben Art, wie sie am Froschherzen demonstrirt wurde, nur dass sie bei den Säugethieren schwächer ist. Sehr kräftig ist dagegen auch bei letzteren die lähmende Wirkung des Borneols auf die Blutgefässe, so dass dieselben gar nicht mehr auf die gewöhnlichen Reize reagiren.

Zur Bestimmung des Sitzes der Lähmung wurde folgender Versuch angestellt.

Grosses Kaninchen von 2500 Grm. Körpergewicht.

Zeit.		Blutdruck in Quecks. Mm.	Zahl der Herzschläge in 10''.
11 h — m	Durchschneidung der Vagi	130	34
11 h 05 m	Durch die Zwischenwirbellöcher zwischen dem 2. und 3. Halswirbel werden die Elektroden eingeschoben und mit dem Rückenmarke in Berührung gebracht. — Reizung durch den Inductionsstrom beim Spiralenabstande = 40.	124	34
11 h 10 m	. . . .	180	38
11 h 15 m	Einspritzung von 3 Grm. emulsionirten Borneols in den Magen	120	32
11 h 20 m	. . . .	102	30
11 h 25 m	. . . .	96	28
11 h 35 m	. . . .	86	28
11 h 45 m	Unterbrechung der Respiration. — Maximaler Druck .	86	30
11 h 55 m	. . . .	60	30
12 h — m	Das Thier gelähmt	80	28
12 h 10 m	Reizung des Rückenmarks beim Spiralenabstand = 40 Maximaler Druck	84	24
12 h 20 m	. . . .	54	24
12 h 30 m	. . . .	50	20
12 h 35 m	. . . .	50	24
12 h 40 m	Reizung des Rückenmarks bei gleichem Spiralenabstande. Maximaler Druck	60	20
12 h 45 m	. . . .	54	18
12 h 50 m	. . . .	50	14
12 h 55 m	Reizung des peripherischen Stumpfes des Ischiadicus .	40	12
1 h — m	. . . .	40	12
1 h 10 m	Reizung des centralen Stumpfes des Ischiadicus . . .	36	10
1 h 20 m	. . . .	36	10

Wie man sieht, vermochte weder die elektrische Reizung des Rückenmarks, noch die der peripherischen Nerven den durch das Borneol stark herabgesetzten Druck wieder zu heben. Die Lähmung ist also allgemein und nicht blos auf die vasomotorischen Centra beschränkt, sondern auch die vasomotorischen Nerven überhaupt ausgedehnt. Diese allgemeine Gefässlähmung erklärt die Temperaturabnahme, welche die Thiere erfahren. Gleichzeitig wird das Herz blutleer und seine Contractionen immer langsamer, bis sie endlich ganz aufhören, was offenbar durch directen Einfluss des Borneols auf das

Herzfleisch herbeigeführt wird, da sich diese Wirkung aus den Versuchen am Froschherzen als unabhängig von den Einflüssen auf die Herznerven erwiesen hat.

Was das Menthol anbetrifft, so haben wir gesehen, wie dasselbe auf das Gefässsystem der Frösche wirkt. — Nun äussert es auch bei den Säugethieren eine ähnliche Wirkung auf den Circulationsapparat wie der gemeine Campher: es kommen, wie beim gewöhnlichen Campher, periodische Erhöhungen des Blutdrucks zu Stande, die mit Intervallen normaler Druckhöhe abwechseln.

Zum Beleg dafür mag folgender Versuch dienen.

Grosse Katze von 3300 Grm. Körpergewicht.

Zeit.		Blutdruck in Quecks. Mm.	Puls-frequenz in 10''.
	Das Thier curarisirt. — Künstliche Respiration.		
6 h — m	Durchschneidung der Vagi	172	37
6 h 10 m	. . . .	154	44
6 h 15 m	2 Grm. emulsionirten Menthols in den Magen eingespritzt	126	40
6 h 20 m	. . . .	130	34
6 h 30 m	. . . .	156	42
6 h 35 m	. . . .	200	42
6 h 40 m	. . . .	224	42
6 h 45 m	. . . .	166	42
6 h 50 m	. . . .	152	40
6 h 55 m	. . . .	170	40
7 h — m	1 Grm. emulsionirten Menthols in den Magen eingespritzt	160	44
7 h 5 m	. . . .	164	42
7 h 10 m	. . . .	220	42
7 h 15 m	. . . .	174	40
7 h 20 m	. . . .	200	38
7 h 25 m	. . . .	176	38
7 h 30 m	. . . .	210	38
7 h 40 m	. . . .	208	38
7 h 45 m	. . . .	218	36
7 h 50 m	. . . .	208	36
7 h 55 m	. . . .	220	38
8 h — m	. . . .	208	34
8 h 10 m	. . . .	194	36
8 h 15 m	Unterbrechung der künstlichen Respiration	214	36
8 h 20 m	. . . .	250	30
8 h 40 m	. . . .	—	34
. . . .	. . . .	—	30

Aus dieser Tabelle ersieht man, dass die Wirkung des Menthols auf das Gefässsystem der Säugethiere mit der Wirkung des Camphers vergleichbar ist und dass bei hohen Dosen eine anhaltende Erhöhung des Blutdrucks eintritt. — Wie durch den gemeinen Campher (Wiedemann), so wird auch durch das Menthol das Herz nur wenig beeinflusst, indem die Zahl und Beschaffenheit der Pulsationen keine erhebliche Aenderung erfährt.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen über das Borneol und Menthol zusammen, so können wir im Allgemeinen sagen, dass diese Stoffe in ihrer Wirkungsweise auf das Nervensystem wesentlich von den anderen Gliedern der Camphergruppe (dem japanischen Campher) abweichen. Dass auch sie die Centralorgane des Nervensystems, namentlich das Rückenmark und die Medulla oblongata, überhaupt beeinflussen, wird durch die bei ihrer Darreichung beobachtete Aufhebung der Bewegungen, der Empfindung und der Reflexe dargethan. Doch eben diese Art der Einwirkung stellt sie dem gemeinen Campher diametral gegenüber, denn während es sich hier um eine bis zur völligen Lähmung gehende Herabsetzung der Thätigkeit des Rückenmarks und der Medulla oblongata handelt, handelt es sich dort um eine Erregung dieser Theile. Und wie das Campherol wegen seiner erregenden Wirkung auf das Herz, die auch bei kleinen Dosen deutlich hervortritt, gewiss berufen ist, gute Dienste als Ersatz für den gemeinen Campher zu leisten, so sind das Borneol und das Menthol, wegen ihrer deprimirenden Wirkung auf die Empfindlichkeit, auf die Reflexe und überhaupt auf die Thätigkeit des centralen Nervensystems, gewiss viel geeigneter, die Rolle beruhigender Mittel zu spielen, als der Campher, den man vielfach auch zu diesem Zwecke angewandt hat. Da sich namentlich das Menthol als durchaus unschädlich für das Gefässsystem erwiesen hat und auch in grossen Dosen gut von den Thieren ertragen wird, so glaube ich, dass besonders dieser Stoff klinisch geprüft zu werden verdient auf den Nutzen, den er etwa durch seinen nachgewiesenen Einfluss auf die Reflexe und überhaupt auf die cerebrospinale Thätigkeit zu leisten im Stande ist.

III.

Ueber den Bromcampher.

Beim Mangel an methodischen Versuchen über einen Stoff wird oft als Entschuldigungsgrund angeführt, dass die Ansichten über die Wirkung desselben auf therapeutischem Gebiete auseinander gehen. Dieses ist der Fall mit dem Bromcampher, wenn nicht etwa auch die Ungleichheit des Präparates, zum Theil wenigstens, an den widersprechenden Angaben über die Wirkung desselben die Schuld trägt.

Das von mir geprüfte Präparat rührte von Merck in Darmstadt her.

Bei den Fröschen verhält sich der Bromcampher wie der gewöhnliche Campher, nur sind vom ersteren grössere Dosen erforderlich als vom letzteren, um spinale und allgemeine Lähmung hervor-

zubringen. — Die Darreichung geschah in der Form einer Emulsion, welche in den dorsalen Lymphsack eingespritzt wurde. — Die frühesten Erscheinungen sind Stillstand der Athembewegungen — allgemeine und spinale Lähmung. Die Frösche erholen sich, wie bei der Darreichung des gewöhnlichen Camphers, nach einigen Stunden von der Lähmung und kehren zum normalen Zustande zurück, sofern die Dosis nicht 0,05—0,06 Grm. überschritt.

Versuche an Säugethieren.

Wir begannen mit Versuchen an Kaninchen, indem wir denselben nach und nach steigende Dosen beibrachten und die eintretenden Erscheinungen beobachteten.

Kaninchen von 1130 Grm. Körpergewicht. Um 11 h. 50 m. werden 0,25 Grm. Bromcampher in den Magen eingeführt.

Während einer 3stündigen Beobachtung wird weder in der Respiration, noch im Pulse, noch in der Empfindlichkeit, den Reflexen u. s. w. irgend eine Aenderung wahrgenommen.

Am folgenden Tage werden dem Thiere in gleicher Weise 0,50 Grm. Bromcampher beigebracht. Keine wahrnehmbare Erscheinung.

Bei der Gabe von 0,80 Grm. stellen sich dagegen Trismus, leichte Krämpfe in den Extremitäten und allgemeine Erschütterungen des Körpers ein. Empfindlichkeit normal, Reflexe lebhaft. Dieser Zustand hält eine Stunde an. Ab und zu stellen sich bei dem Thiere allgemeine epileptiforme Krampfanfälle ein. — Puls wenig verändert. — Das Thier erholt sich.

Ein anderes Kaninchen von 1075 Grm. Körpergewicht. Bei 0,50 Grm. Bromcampher keine Wirkung.

Ein drittes Kaninchen von 1475 Grm. Körpergewicht bekommt 1 Grm. emulsionirten Bromcamphers, ohne irgend toxische Erscheinungen darzubieten. Nur wird die Athmung beschleunigt, während der Puls wenig modificirt wird.

Auf die Darreichung von 1,75 Grm. Bromcampher stellen sich bei demselben Thiere profuser Speichelfluss, Trismus, Krämpfe in den Extremitäten ein. Die Athmung wird anfangs dyspnoisch, nimmt aber später nach und nach an Frequenz ab. Nach einer halben Stunde ein tetaniformer Anfall. Buphthalmus. Die Athembewegungen hören auf. Das Herz kommt bald zum Stillstande.

Die Hunde sind viel empfindlicher für den Bromcampher als die Kaninchen, ohne dass sich qualitative Verschiedenheiten in den Wirkungen bei beiden Thieren bemerkbar machen.

So stellten sich bei einem Hunde von 5170 Grm. Körpergewicht, welchem um 6 h. 15 m. 0,30 Grm. Bromcampher (also ungefähr 0,05 pro Mille des Körpergewichts) in den Magen eingeführt wurden, um 6 h. 30 m. allgemeine Zuckungen, Krämpfe in den Extremitäten, reichlicher Speichelfluss und Raserei ein. — Um 8 h. war der normale Zustand wieder hergestellt.

Am folgenden Tage stellten sich auf Darreichung von 0,20 Grm. Bromcampher dieselben Erscheinungen ein.

Bei einem anderen Hunde von gleichem Körpergewichte wie der vorige, traten auf Darreichung von 0,50 Grm. Bromcampher nach 10 m. Krämpfe, reichliche Salivation, Athemnoth, Unruhe, lebhafteste Reflexerregbarkeit ein. Dieser Zustand hielt 2 Stunden an.

Die Wirkung des Bromcamphers auf die Reflexe prüfte ich nach derselben Methode wie bei dem Menthol. Ich reichte also Kaninchen Bromcampherdosen, die den obigen Versuchen zufolge gut ertragen werden mussten, ohne irgend Erregungserscheinungen im Nervensystem hervorzubringen, worauf ich angemessene Strychninmengen einspritzte, um den Zustand der Reflexcentra des Rückenmarks zu bestimmen.

Indessen trat der tödtliche Tetanus auf Darreichung eben der von Falck angegebenen Minimaldosen ein, wie bei Thieren, die sich nicht unter der Einwirkung des Bromcamphers befinden.

Untersuchungen über den Einfluss auf die Circulationsorgane.

In der Wirkung des Bromcamphers auf das Froschherz ist keine Abweichung von der des gemeinen Camphers bemerklich. Wie unter dem Einflusse des letzteren, so unter dem des Bromcamphers erleidet die Frequenz der Herzschläge eine Abnahme und zugleich die Energie derselben eine Steigerung — Erscheinungen, welche gleichzeitig mit der allgemeinen Lähmung fortbestehen. Auch ist die Art der Einwirkung dieselbe wie bei dem gemeinen Campher; denn es handelt sich auch hier um eine direct auf das Herzfleisch gerichtete erregende Wirkung.

Dasselbe lässt sich von Säugethieren sagen.

Katze von 2030 Grm. Körpergewicht.

Zeit.		Blutdruck in Quecks. Mm.	Zahl der Herzschläge in 10″.
4 h 45 m	Das Thier curarisirt. Künstliche Respiration	142	30
4 h 50 m	0,40 Grm. mit Gummi emulsionirten Bromcamphers in den Magen eingespritzt	158	32
5 h — m	. . . .		
5 h 10 m	. . . .	240	28
5 h 15 m	. . . .	210	26
5 h 20 m	. . . .	130	28
5 h 25 m	. . . .	126	28
5 h 30 m	. . . .	128	28
5 h 40 m	0,60 Grm. emulsionirten Bromcamphers in den Magen eingespritzt	130	30
5 h 50 m	. . . .	190	26

Zeit.		Blutdruck in Quecks. Mm.	Zahl der Herzschläge in 10''.
5 h 55 m	Der Druck steigt für einige Minuten auf die Höhe von 262 Mm. — Gefässtetanus	262	27
6 h — m	. . . .	136	22
6 h 5 m	. . . .	134	22
6 h 10 m	. . . .	114	20
6 h 15 m	. . . .	120	20
6 h 20 m	. . . .	230	20
6 h 25 m	Durchschneidung der Vagi	120	18
6 h 30 m	. . . .	250	24
6 h 35 m	. . . .	130	25
6 h 40 m	. . . .	160	26

Der Bromcampher wirkt also viel stärker auf das Gefässsystem, als der gemeine Campher, und ruft anhaltende Krämpfe der Gefässe in Dosen hervor, in welchen der gemeine Campher höchstens eine leichte Steigerung des Blutdrucks bewirkt. Ueberdies übt der Bromcampher eine reizende Wirkung auf den Vagus aus.

Fassen wir das Ganze kurz zusammen, so können wir sagen, dass das von mir geprüfte Bromcampherpräparat in seinen physiologischen Wirkungen keine besonderen Unterschiede von dem gemeinen Campher zeigt. Nur wirkt der Bromcampher auf Hunde viel stärker als auf Kaninchen, und zwar schon in Gaben, in welchen der gemeine Campher ganz indifferent ist. Uebrigens werden auch bei kleinen Dosen, bei welchen es zu keinen Reizerscheinungen in den Centralorganen des Nervensystems kommt, keineswegs die entgegengesetzten Wirkungen, d. h. Depressionserscheinungen (wie Schläfrigkeit, Schlaf, Sopor, Herabsetzung der Reflexthätigkeit u. dgl.) beobachtet.

IV.

Ueber die Umsetzungsproducte der besprochenen Campherarten im Organismus.

Man erkennt leicht, dass der Harn von Thieren, welche täglich mit einer ziemlichen Menge Borneol oder Menthol gefüttert werden, eine Zeit lang der Fäulniss widersteht und einen eigenthümlichen Geruch aufweist, der beim Menthol einigermaassen an den dargereichten Stoff erinnert.

Das Verfahren zur Isolirung der im Harne enthaltenen Umsetzungsproducte der Campherarten bestand in der Fällung des Harns (nach vorgängiger Eindampfung desselben oder ohne solche) erst mit basisch-essigsaurem Bleioxyd allein, dann mit diesem und Ammoniak. Der dabei entstandene reichliche Niederschlag wird in verdünnter

Schwefelsäure, jedoch so, dass nicht alles Blei ausgefällt wird, gelöst. Dann wird filtrirt. Zur Entfernung des noch vorhandenen Bleis wird das Filtrat mit Schwefelwasserstoff zersetzt, worauf wieder filtrirt wird. Das Filtrat enthält die beim Durchgange durch den Organismus entstandenen Abkömmlinge des Camphers im freien Zustande. Wird die Flüssigkeit eingedampft und eine Zeit lang unter der Glocke der Luftpumpe gelassen, so schiessen in der syrupdicken Masse Krystalle auf, von denen später die Rede sein soll.

Doch die einmal mittelst Blei gefällten Producte des Borneols und des Menthols lassen sich nur schwer durch einmalige Lösung in verdünnter Schwefelsäure von dem Blei befreien. Es bleibt auf dem Filter ein Niederschlag, welcher noch viel von den Abkömmlingen dieser Campherarten enthält. Um dieselben frei vom Blei zu gewinnen, muss man sie wieder mit verdünnter Schwefelsäure ausziehen und dabei den rückständigen Niederschlag gut mit heissem Wasser auswaschen. Die Flüssigkeit wird durch Schwefelwasserstoff vom Blei befreit und dann eingedampft. Aus der syrupartigen Masse, die man auf solche Weise erhält, scheiden sich viel reichlichere Krystalle aus, als aus dem ersten Producte der Lösung in Schwefelsäure.

Eine andere Methode zur Isolirung dieser Producte ist eine Modification der vorhergehenden und besteht in Folgendem: Der durch basisch-essigsaures Bleioxyd gefällte Niederschlag kann direct durch einen Kohlensäurestrom zersetzt werden. Darauf wird die Flüssigkeit filtrirt und das zurückbleibende Blei durch Schwefelwasserstoff ausgetrieben. — Auch bei diesem Verfahren gelangt man zu demselben Resultate.

Die unter einer Glocke mit feuchten Wänden gehaltene syrupartige Masse scheidet, wie gesagt, in grösserer oder geringerer Menge Krystalle aus. Man reinigt dieselben, indem man sie auf Filtrirpapier bringt, abtrocknet, alsdann in Wasser löst und durch Abdampfen in gelinder Wärme umkrystallisirt. Auch durch wiederholte Salzbildung mit Blei lassen sich Krystalle von der grössten Reinheit darstellen.

Die nach der Darreichung, sei es des Menthols oder des Borneols, aus dem Harn gewonnene krystallinische Masse erscheint in möglichst reinem Zustande schneeweiss und in lockerer Gestalt. Diese Substanz ist eine Säure, welche zur Gruppe der gepaarten Glykuronsäuren gehört, dabei übrigens, je nach der Abstammung vom Borneol oder Menthol, verschieden ist.

Diese beiden Säuren (Menthol- und Borneolglykuronsäure) ver-

halten sich als mehrbasische den polyvalenten Metallen, z. B. dem Baryum, gegenüber. Ihre Barytsalze sind amorph.

Wie bemerkt, lösen sich diese Säuren ziemlich leicht in Wasser; ebenso sind sie in Weingeist löslich, nicht aber in Aether. — Ueber ihre chemischen Eigenschaften, ihre Constitution und die ihrer Salze habe ich Untersuchungen angestellt, deren Ergebnisse ich baldigst veröffentlichen werde.

Die syrupartige Masse, aus welcher sich die Krystalle der Borneol- resp. Mentholglykuronsäure ausgeschieden haben, besteht grösstentheils aus einer Säure, welche amorph ist, sonst aber in allen Eigenschaften mit der entsprechenden krystallisirbaren Säure übereinstimmt. — Auch über die chemischen Eigenschaften dieser amorphen Säuren beider Herkunft (vom Borneol und vom Menthol) behalte ich mir vor, demnächst genauere Auskunft zu geben.

Zu erwähnen ist noch die Gegenwart einer Uramidoglykuronsäure, von der sich in den syrupartigen Massen, welche die amorphen Abkömmlinge des Menthols und des Borneols enthalten, Spuren vorfinden.

Zersetzungsproducte der Borneol- und der Mentholglykuronsäure.

Wenn man diese Säuren in wässeriger Lösung bei Gegenwart von 4—6 proc. Schwefelsäure oder Salzsäure auf 50—60 ° C. erwärmt, so beginnt sehr bald ihre Zersetzung, welche aber sehr langsam vor sich geht, so dass nach mehrtägiger Erwärmung noch unveränderte Borneol- oder Mentholglykuronsäure nachweisbar ist. Als Zersetzungsproducte findet man in der Flüssigkeit eine in Aether lösliche Substanz und eine Säure, welche durch das Verhalten ihrer basischen Baryumverbindung und an anderen Eigenschaften leicht als Glykuronsäure erkannt werden konnte.

Was das in Aether lösliche Product anbetrifft, so ist dieses verschieden, je nachdem es von der Borneol- oder der Mentholglykuronsäure abstammt.

Im ersteren Falle stellt es eine rasch krystallisirende Masse dar, welche ursprünglich gelblich erscheint, aber mittelst Lösen in Wasser, Entfärbung durch Kohle und Ausziehen durch Aether vollkommen farblos und rein wird. Diese aus der Borneolglykuronsäure darstellbare krystallinische Substanz ist, wie das Campherol, löslich in Wasser (5—6 pCt.) und stimmt auch in verschiedenen anderen Eigenschaften mit dem Campherol überein.

Die Mentholglykuronsäure liefert dagegen in Berührung mit Schwefelsäure oder Salzsäure ein in Aether lösliches Product, welches nicht krystallisirt, sondern in Gestalt öliger Tropfen verbleibt. Anfangs gelblich, werden dieselben in möglichst reinem Zustande farblos, zeigen aber keine Spur von Krystallisation.

Auch über dieses Derivat setze ich die Untersuchungen fort und glaube, dass die Erforschung dieser Körper auch unsere Kenntnisse von der Constitution der Campherarten fördern dürfte.

XV.

Die Beziehung der Blutplättchen Bizzozero's zur Blutgerinnung und Thrombose.

Ein Beitrag zur Histogenese des Fibrins.[1])

Von

Dr. Jaroslav Hlava,

s. Professor der path. Anatomie an der böhm. medicin. Facultät in Prag.

(Hierzu Tafel VII.)

Al. Schmidt und seine Schüler haben durch zahlreiche experimentelle Arbeiten nachzuweisen gesucht, dass die Blutgerinnung eine Fermentwirkung ist, wobei die fibrinoplastische und fibrinogene Substanz des Blutes sich unter Bildung von Fibrin verbinden. — Diese drei Substanzen werden geliefert durch den Zerfall der weissen Blutkörperchen. — Bei der pathologischen Gerinnung — Thrombose — wurde von Zahn[2]) und Montegazza[3]) ein gleicher Vorgang statuirt und von den späteren Forschern bestätigt. Die Schmidt'sche Anschauung gewann eine Stütze in den Untersuchungen Weigert's[4]) über die pathologischen Gerinnungsvorgänge.

Weigert fand nämlich, dass die Bildung von Fibrin nicht blos an den Zerfall der weissen Blutkörperchen gebunden ist, sondern an das Absterben protoplasmatischer Zellen überhaupt. — Er war der Erste — der auf die Wechselbeziehungen zwischen Plasma und Protoplasma hinwies und in ihrem eigenartigen Zusammenwirken die Entstehung des Fibrins erkannte.

Es zeigte sich, dass die pathologischen Gerinnungsvorgänge Coagulationsnekrosen sind — zu denen entschieden auch Manches von dem jetzt vielgenannten Hyalin zu rechnen ist — und es war wahrscheinlich, einen gleichen Process bei der normalen Blutgerinnung vorauszusetzen.

---

1) Aus dem pathol.-anat. Institute zu Leipzig.

2) Virchow's Archiv. Bd. 62.

3) Anali univ. di med. 1871. Citirt nach Bizzozero.

4) Virchow's Archiv. Bd. 70 u. 79.

Es schienen somit die Anschauungen Al. Schmidt's nicht nur bei den Physiologen, sondern auch bei den pathologischen Anatomen allgemeine Anerkennung gefunden zu haben.

Da tritt nun Bizzozero[1]) und Hayem[2]) mit einer neuen Theorie auf.

Hayem veröffentlichte — allerdings später als Bizzozero — im Juli 1882 eine kurze Notiz über die Entstehung des Thrombus nach Anstechen eines Gefässes. Er glaubt gefunden zu haben — dass an den klaffenden Wundrändern zuerst die Hämatoblasten hängen bleiben, sich anhäufen und so den provisorischen Verschluss des Gefässes herbeiführen und sich schliesslich in Fibrin umwandeln.

Bizzozero benennt dagegen die Hämatoblasten „Blutplättchen“ und vindicirt denselben dieselbe Rolle bei der physiologischen wie pathologischen Blutgerinnung und erhärtet diese neue Theorie durch äusserst zahlreiche Experimente.

Diese können jedoch den unbefangenen Leser nicht völlig überzeugen — und so beschloss ich denn, die Untersuchungen über physiologische und pathologische Fibrinbildung von Neuem in die Hand zu nehmen — um mit Zuhülfenahme der zweckmässigsten Methoden und Tinctionen das Wesen derselben festzustellen.

Bevor ich jedoch meine Untersuchungen beschreibe — will ich die einzelnen Kapitel der Bizzozero'schen Theorie kritisch besprechen, da sich schon auf Grund der Arbeiten früherer Forscher, so Weigert's, Fano's[3]) und Wooldridge's[4]), als auch neuerer Erfahrungen (Heyl's[5]), Rauschenbach's[6])), soviel unwiderlegbare Einwürfe machen lassen können — die die neue Lehre gewaltig zu erschüttern vermögen.

Bizzozero nennt Blutplättchen jene Gebilde, deren „Zerfallsproducte“ in der Literatur unter dem Namen der Donné'schen Kügelchen, Zimmermann'schen Körperchen, Beale's germinal matter und Max Schultze's Körnchenhaufen im ausgetretenen Blute beobachtet wurden. — Die eigentlichen „Plättchen“ kann man auch im circulirenden Blute betrachten und daselbst stellen sie sich dar

1) Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Blutgerinnung und Thrombose. Virchow's Archiv. Bd. 89. S. 261.

2) Comptes rendues 1882.

3) Centralblatt f. d. med. Wiss. No. 12. 1882.

4) Zur Chemie der Blutkörperchen. 1881. Sep.-Abdr.

5) Zählungsresultate, betr. die farblosen und rothen Blutkörperchen. Diss. Dorpat 1882.

6) Ueber die Wechselwirkung zwischen Protoplasma und Blutplasma. Diss. Dorpat 1882.

als rundliche, scheiben- und linsenförmige ovale Elemente, die ungefärbt sind und einen 2—3 mal kleineren Durchmesser besitzen als die rothen Blutkörperchen.

Die Einzelindividuen lassen sich auch in 0,75 proc. Kochsalzlösung, der etwas (1 : 5000) Methylviolett zugesetzt ist, conserviren — zerfallen jedoch nach einiger Zeit darin zu einer körnigen Masse. Dem Zusatz von Methylviolett schreibt Bizzozero eine eigene conservirende Eigenschaft zu, die es entschieden nicht besitzt, da sich dieselben Blutplättchen in 0,6 proc. Kochsalzlösung oder 28 proc. Magnesia-sulphurica-Lösung, oder in 1 proc. Ueberosmiumsäure ebenso gut erhalten. Den Farbstoff nehmen diese Elemente schlecht auf — ebenso auch die übrigen Kernfarbstoffe, wie Hämatoxylin, Carmin, Pikrocarmin.

Die Blutplättchen sind Eiweisskörper, wie schon Max Schultze dargethan hat, und setzen sich nach Bizzozero aus zwei Substanzen zusammen — einer homogenen, das Centrum des Blutplättchens einnehmenden, und einer in der Peripherie desselben befindlichen körnigen. Die homogene Substanz quillt bei Essigsäure- oder Wasserzusatz auf und erhält sich lange unverändert. Die Blutplättchen — sagt Bizzozero weiter — können nicht als Derivate der weissen Blutkörperchen aufgefasst werden, weil sie eine typische Gestalt und weil sie eine verschiedene chemische Zusammensetzung besitzen. Der erste Grund scheint mir nicht stichhaltig zu sein, da aus dem Zerfalle der weissen Blutkörperchen auch typische Gestalten resultiren können, da überdies die Form derselben nicht immer und überall eine typische genannt werden kann. — Auch der zweite Grund kann nicht als beweiskräftig angenommen werden, da wir aus den Untersuchungen Rauschenbach's wissen, dass Leukocytenfibrin, also abgestorbene Leukocyten, dieselbe Reaction zeigen. Auch die schnelle Veränderlichkeit der Blutplättchen bei Zusatz von Wasser und anderen Reagentien kann nichts beweisen — denn es versteht sich von selbst, dass Zerfallsproducte von weissen Blutkörperchen sich rascher verändern, als die unversehrten weissen Blutkörperchen.

Auch könne man nicht — meint Bizzozero — die Blutplättchen mit den Hämatoblasten identificiren, weil letztere immer gefärbt sind. — Man weiss allgemein, wie schwer es war — an den Hämatoblasten eine Färbung zu entdecken, die von Vielen auch als eine artificielle angesehen wird — und wird deshalb nicht im Geringsten zweifeln, dass Hämatoblasten zum grossen Theil nichts Anderes sind als Blutplättchen. Ob nun die Hämatoblasten oder die Blutplättchen Regenerationsvorgängen ihren Ursprung verdanken, ist

bis jetzt noch eine strittige Frage. — Bizzozero hält sie nicht für junge rothe Blutkörperchen — weil er für diese einen anderen Bildungsvorgang nachgewiesen hat.

Bizzozero gibt die Zahl der Blutplättchen für 1 Cubikmillimeter Blut auf 255000 an — die Hayem gefunden hat, als er seine Hämatoblasten zählte. Es ist ihre Menge daher 40 mal grösser, als die der weissen Blutkörperchen — woraus sich für 1 Cubikmillimeter 6000 weisse Blutkörperchen berechnen lassen — eine Zahl, die nach den Untersuchungen von Al. Schmidt, Cohnheim, Thoma viel zu gering ist — die aber Bizzozero gegen diese Autoren hin aufrecht erhält. In der neuesten Publication Heyl's finden wir im Mittel in einem Cubikmillimeter Pferdeblut **14900** weisse Blutkörperchen gezählt — eine Zahl, die zweimal so gross ist, als die von Bizzozero supponirte.

Ad hoc will ich eine Berechnung Rauschenbach's anführen, die sich auf das Volumverhältniss der Blutplättchen und der Leukocyten bezieht. — Er sagt: Auf Grund der Berechnungen von Heyl wären demnach nur 17 mal mehr Blutplättchen als Leukocyten im Blute. Der mittlere Durchmesser der Blutplättchen ergibt sich als 0,0025 Mm. (Max Schultze: 0,001—0,002 Mm., Ranvier 0,001 — 0,005 Mm., Hayem 0,0015—0,0045 Mm.). Derselbe ist etwa viermal kleiner, als der mittlere Durchmesser der weissen Blutkörperchen, der mit 0,01 Mm. nicht zu gross angenommen wird. Diesem Verhältniss entsprechen auch die Zeichnungen Bizzozero's — falls sie wahrheitsgetreu sind. — Auf die Kugelgestalt bezogen, repräsentirt ein weisses Blutkörperchen soviel, wie 64 Blutplättchen, und 255000 der letzteren entsprechen dann 4000 der ersteren — eine Zahl, die noch geringer, als Bizzozero selbst anzunehmen geneigt ist — und die die Menge des gebildeten Fibrins nicht liefern kann. Zwischen Blutplättchen und Thrombose besteht ein inniger Zusammenhang. Die bisherigen allgemein anerkannten Arbeiten Zahn's u. A. hatten festgestellt, dass Thrombose mit der Anhäufung weisser Blutkörperchen beginne — dass die Leukocyten den Hauptbestandtheil des Thrombus ausmachen. Diese Untersuchungen wurden von Cohnheim bestätigt — später von Weigert von Neuem sichergestellt — nur dass der principielle Unterschied, den Zahn zwischen weissem und rothem Thrombus aufstellte — fallen gelassen wurde, da eben nur ein gradueller Unterschied bei diesen beiden Processen besteht.

Alle diese vorigen Untersuchungen sind nach Bizzozero falsch. Besonders sind es die Untersuchungen Weigert's, die ihm nicht

verständlich erscheinen. Nach Bizzozero's Beobachtungen bleiben an den Gefässwänden zuerst die Blutplättchen hängen und thrombiren das Gefäss schliesslich, dabei nur wenige weisse Blutkörperchen einschliessend. Wenn man einen Faden durch eine Vene zieht und diesen etwa 10 Minuten liegen lässt — so bleiben ebenfalls nur Blutplättchen hängen; ebenso ist dieses der Fall, wenn man eine Gefässwand anätzt. — Dasselbe beobachtet man unter dem Mikroskope, wenn man Blut über Fäden hinwegfliessen lässt.

Gegen diese Ansichten lassen sich nur positive, wiederholte Beobachtungen geltend machen — die, wie ich im Voraus sagen kann, dieselben Resultate ergaben, wie die der früheren Autoren. Gerade wie bei der pathologischen, so sollen die Blutplättchen bei der physiologischen Blutgerinnung die Hauptrolle spielen. Die Einwände, die er gegen die Schmidt'sche Theorie macht, sind schon von Rauschenbach widerlegt worden. Ich will nur zweier Sätze gedenken, von denen der eine: „Niemand hat bei der Blutgerinnung den Zerfall der weissen Blutkörperchen beobachtet", allerdings einige Berechtigung hat, während der andere: „Die Zahl der weissen Blutkörperchen ist zu gering, um die ganze Menge des Fibrins zu liefern", nur auf unrichtiger Zählung der weissen Blutkörperchen beruht. — Auch ist die Zahl der Blutplättchen nicht hinreichend, um die Fibrinmenge herzustellen — was aus der früher erwähnten Berechnung Rauschenbach's auf das Evidenteste hervorgeht (250000 Blutplättchen = 4000 weissen Blutkörperchen in 1 Cubikmillimeter Blut).

Nun lassen sich aus der neueren Literatur reichliche Beweise erbringen, dass zwischen Gerinnung und weissen Blutkörperchen ein inniger Zusammenhang erwiesen ist.

Es ist vorerst Hoffmann[1]) zu erwähnen. Hoffmann erzeugte bei Schafen durch Infusion von faulender Flüssigkeit septische Erkrankungen und berechnete dabei die Menge des Fibrins und die Summe der weissen Blutkörperchen. Es erhellt aus diesen Untersuchungen, dass die Menge des Fibrins im geraden Verhältnisse mit der Menge der weissen Blutkörperchen steht — ein Factum, das die Schmidt'sche Gerinnungslehre zu stützen vermag. — Dieses that in noch grösserem Maasse — die Arbeit Heyl's — die als Fortsetzung der Hoffmann'schen zu betrachten ist. Heyl zählte die weissen Blutkörperchen vor und nach der Gerinnung, und zwar that er dies im Pferdeblut, das bekanntlich langsamer gerinnt. Die

---

1) Ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie der farblosen Blutkörperchen. Inaug.-Diss. Dorpat 1882.

Zählung dieser Elemente nach Malassez ergab aus 11 Versuchen für 1 Cubikmillimeter Blut im Mittel 14900 weisse Blutkörperchen. In 9 Fällen zählte Heyl die weissen Blutkörperchen nach der Gerinnung und fand für 1 Cubikmillimeter Blut im Mittel 4222. Es ergibt sich daraus, dass bei der Blutgerinnung 71,7 pCt. weisser Blutkörperschen verschwinden, die doch nicht in dem gebildeten Fibrin alle eingeschlossen sein können. Die Zählung der rothen Blutkörperchen im defibrinirten und nicht-defibrinirten Blute ergab einen Verlust von 30 pCt. — der sich schon leichter erklären lässt dadurch, dass diese von dem Fibrin eingeschlossen werden. Heyl constatirte überdies, dass auch diejenigen weissen Blutkörperchen, welche im Fibrin erhalten bleiben, nach einigen Tagen verschwinden. Vermischte Heyl das Blut mit 28proc. Magnesialösung, so ergab sich nach dem Defibriniren ein Verlust von 44 pCt. — das ja erklärlich ist im Hinblick auf die conservirenden Eigenschaften dieses Salzes. Auch in den anderen leukocytenhaltigen Flüssigkeiten, wie Chylus, Pleuraserum, zeigt sich ein entsprechender Verlust. — Endlich weist Heyl auf den Umstand hin, dass Blut septischer Thiere, — deren weisse Blutkörperchen nach der Infection faulender Flüssigkeit in grosser Menge zerfallen — augenblicklich nach dem Austritt aus den Gefässen bedeutend schneller gerinnt, als gewöhnliches Blut.

Mit diesen überzeugenden Beweisen stimmen die Arbeiten Fano's, eines Schülers Bizzozero's, vollkommen überein, die Letzterer merkwürdiger Weise gar nicht erwähnt. Fano untersuchte peptonisirtes Blut, das nach Schmidt-Mühlheim viel langsamer gerinnt. Er fand, dass in diesem Blute auch Blutplättchen vorhanden sind, dass aber die Fibrinfäden bei Weitem mehr und öfter von den weissen Blutkörperchen ausgehen, als von den ersteren.

Wenn er peptonisirtes Plasma 2—3 Tage stehen liess, so entwickelte sich ein geringes Gerinnsel. Nach Abfiltriren dieses fand sich im Plasma kein Blutplättchen — aber noch viele weisse Blutkörperchen. — Dieses Plasma gibt nun bei Zusatz von Wasser oder Kohlensäure viel bedeutendere Fibrinmengen als früher. Dieses Fibrin rührt unbedingt von den weissen Blutkörperchen her.

Lymphe aus dem Ductus thoracicus, die spontan nicht mehr gerann, enthielt keine Blutplättchen — aber gab bei Zusatz von Wasser und CO_2 ebensolche Fibrinmengen, wie die an Blutplättchen reiche Lymphe desselben Thieres. Daraus schliesst Fano, dass auch in blutplättchenreichem Blute, wenigstens im peptonisirten — wie er aus Höflichkeit für seinen berühmten Lehrer hinzusetzt — die Hauptrolle bei der Fibrinbildung den weissen Blutkörperchen zukommt. —

Ebenso übereinstimmend mit den früheren Versuchen sind die Angaben Wooldridge's, der Gewichtsbestimmungen der weissen Blutkörperchen in geronnenem und nicht-geronnenem Blute machte.

Als Beispiel will ich nachfolgende Ziffern anführen (l. c. 401). In 100 C.-Ctm. Blut wiegen die weissen Blutkörperchen,

	im nicht-geronnenen Blute.	im geronnenen Blute.
I.	0,39 Grm.	0,11 Grm.
II.	0,72 „	0,29 „
III.	0,40 „	0,29 „
IV.	0,54 „	0,39 „

Ich bin überzeugt, dass die vorgebrachten Beweise Fano's, Wooldridge's, Hoffmann's, Heyl's unbedingt für die Theilnahme der weissen Blutkörperchen an dem Gerinnungsprocesse sprechen.

Wenn nun Bizzozero, dem doch die Arbeiten von Fano und Wooldridge bekannt waren, dennoch den Blutplättchen die Hauptrolle bei der Fibrinbildung zuschreibt, so geschieht dieses auf Grund von Experimenten. Wenn man Blut mit Fäden schlägt, und zwar 50—55 Secunden, so bildet sich nach Bizzozero ein Fibrin an denselben, das nur aus Blutplättchen besteht. — Schlägt man länger, so erhält man streifiges Fibrin; in beiden Fällen sind nur wenige weisse Blutkörperchen eingeschlossen, die vollkommen unversehrt sind. Man müsse daher bei der Fibrinbildung zwei Stadien unterscheiden: 1. Die Conglomeration der Blutplättchen und 2. ihren Zerfall in eine homogene und eine körnige Masse.

Der Hauptbeweis für die fibrinbildende Eigenschaft der Blutplättchen liegt nach Bizzozero in ihrem Verhalten gegen die protoplastische Flüssigkeit — „was jeden Widersacher seiner Lehre überzeugen muss." Er gibt Fäden mit Blutplättchen in protoplastische Flüssigkeit und findet nach 10—12 Stunden dieselbe geronnen. Gibt man zu dieser Flüssigkeit Stückchen von leukocytenreichen Organen, wie Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen — so tritt keine Gerinnung ein. Nur manchmal trat auch Gerinnung nach Zusatz von Knochenmark ein — was auf dessen Reichthum an Blutplättchen beruhen soll. Es ist allerdings wahr, dass dieses Verhalten ein ziemlich guter Beweis für seine neue Lehre wäre — wenn sich die Sache so verhalten würde. Aber dem ist nicht so; denn Bizzozero's Anordnung des Versuches ist mangelhaft. Nicht Stücke von leukocytenreichen Organen darf man nehmen, sondern man muss diese Stückchen zu einem feinen Brei zerreiben, der nur Leukocyten enthält. — Setzt man diesen Brei zu der protoplastischen Flüssigkeit, so

gerinnt dieselbe nicht nach 10—12 Stunden, sondern schon nach 10—20 Minuten, wie aus den Untersuchungen von Wooldridge und Rauschenbach auf das Evidenteste hervorgeht. Es lässt sich schliesslich die Wirkung der Blutplättchen auf die proplastische Flüssigkeit darauf zurückführen (Rauschenbach), dass ihnen etwas von dem Fermente anhaften kann. — Uebrigens ist diese Wirkung nichts Sonderbares — wenn man annimmt, dass die Blutplättchen aus weissen Blutkörperchen hervorgehen.

Es sind demnach sämmtliche Conclusionen Bizzozero's (l. c. S. 324) nicht richtig, ganz besonders die, dass die weissen Blutkörperchen bei der Fibrinbildung nicht zerfallen.

In dem letzten Abschnitte seiner Arbeit bespricht er die Blutplättchen der Vögel und Reptilien, die allerdings viel höher organisirt sind, als die der Säugethiere. Dieselben sind ovale ungefärbte Zellen mit grossem hellen ovalen Kern — die keine Contractionsfähigkeit haben sollen. Diese Elemente wurden schon von vielen Anderen gesehen und theils als weisse, theils als Uebergänge zu den rothen Blutkörperchen gedeutet.

Zahn hält diese für abgelöste Endothelzellen. Diese Blutplättchen zerfallen ebenfalls in eine körnige und eine homogene Masse, nehmen hauptsächlichst Theil an der Blutgerinnung, wie dies durch Schlagen des Blutes mit Fäden sich ergibt, ja constituiren den weissen Thrombus. — Sie zeigen auch dasselbe Verhalten gegen die protoplastische Flüssigkeit.

Auch hier steht Bizzozero in Widerspruch mit allen anderen Untersuchern — welche den ovalen Elementen keine besondere Aufmerksamkeit schenkten, weil sie constatiren konnten, dass weisse Blutkörperchen sich hauptsächlichst an der Gerinnung betheiligen. Ich müsste ja alle Thatsachen — die ich früher erwähnte — hier wiederholen.

Ich glaube demnach soviel Beweise gegen die neue Lehre Bizzozero's gebracht zu haben — dass sie im Stande sind — die Unrichtigkeit der Bizzozero'schen Anschauungen darzuthun. Nicht nur aber diese allein — sondern auch die Wiederholung sämmtlicher Experimente Bizzozero's drängen einem die Ueberzeugung auf, dass Bizzozero sich getäuscht haben muss. — Der Grund liegt — wie ich vermuthe — in den Methoden. — Ueber die Conservirungsflüssigkeit (Methyllösung) habe ich mich schon früher ausgesprochen; sie dient entchieden nicht dazu, um genaue Bilder zu liefern — denn die Veränderungen an den Blutplättchen gehen zu rasch in dieser vor

sich.[1]) — Ebenso sind die übrigen Zusatzflüssigkeiten, Magnesia sulphurica, kohlensaures Natron, für die histologischen Zwecke nicht geeignet. Ein weiterer Umstand ist der, dass Bizzozero seine Präparate immer ungefärbt und frisch studirte und es nie versuchte, an conservirten seine Beobachtungen zu controliren.

Ich hielt es daher für eine der wichtigsten Aufgaben — bei der Wiederholung der Bizzozero'schen Versuche nicht nur in gleicher Weise zu verfahren, wie er, sondern ausserdem auch noch andere Methoden anzuschliessen — die einerseits Dauerpräparate lieferten, andererseits eine oder die andere Tinction zuliessen.

Neben den Salzzusatzflüssigkeiten wandte ich mit sehr gutem Erfolge eine 1 proc. Ueberosmiumsäurelösung an, in welcher die Blutplättchen viel schärfer hervortreten und sich nicht verändern.

Sonst studirte ich dieselben hauptsächlichst an Bluttrockenpräparaten, die rasch ausgeführt, vollständig den normalen Verhältnissen entsprechende Bilder liefern.

In jüngster Zeit hat Ehrlich[2]) mittelst Färbung der Bluttrockenpräparate mit Anilinfarben die histologische Technik in einer vorzüglichen Weise gefördert und nebenbei einige wichtige Aufschlüsse über die Physiologie der weissen Blutkörperchen gebracht. Es lag daher nahe, seine Erfahrungen auf diesem Gebiete zu benutzen. — Ich zog es vor, für meine Zwecke Doppelfärbungen mit Methyleosin-Gentianaviolett, Fuchsin-Methylenblau auszuführen, die ausserordentlich prägnante Bilder liefern. Besonders kann ich die Anwendung des Menthyleosins und Gentianavioletts empfehlen. Ich führte sie immer nacheinander aus, und zwar zuerst in einer concentrirten wässerigen Methyleosinlösung in der Wärme, und dann in einer 0,5 proc. Gentianaviolettlösung in der Kälte. — Letztere Lösung färbt binnen wenigen Secunden; man muss daher diesen Farbstoff nicht lange einwirken lassen — damit nicht alles blau wird.

Sonst hatte ich alle Farben, die Ehrlich angibt, versucht, ebenso auch die Färbung in Glycerinlösungen dieser Farbstoffe — doch immer beim Nacheinanderfärben schärfere Bilder erhalten, als beim Färben in Mischungsflüssigkeiten.

Statt das Blut in dünner Schicht in der Bunsen'schen Flamme anzutrocknen, kann man die Deckgläschen nach dem raschen Aus-

---

1) Es ist überdies die kernfärbende Wirkung des Methylviolett schwach und in einer solchen Verdünnung, wie sie Bizzozero angibt, geradezu illusorisch. Es musste daher meine Aufgabe sein, andere rasch wirkende Kernfärbemittel aufzusuchen, wie aus dem Folgenden ersichtlich ist.

2) Berliner kl. Wochenschr. 1880. No. 28 und 1882. No. 3.

einanderziehen in eine concentrirte Sublimatlösung[1]) bringen, in der eine dünne Blutschicht am Deckgläschen sich fixirt. — Dieses muss man in destillirtem Wasser etwas abwaschen und legt es in Alkohol — aus dem die Färbungen in gleicher Weise vorgenommen werden können. Statt in Sublimat, kann man die Deckgläschen mit dünnen Blutschichten bekanntlich auch gleich in Alkohol werfen. — Doch glaube ich bemerken zu müssen, dass die einfache Bluttrocken-methode entschieden die besten Bilder gibt.

Ich will gleich hier die übrigen Conservirungs- und Färbungsmethoden anschliessen, die ich bei den durch Schlagen des Blutes erzeugten verschiedenen Entwicklungsstadien des Fibrins anwandte, als auch bei dem künstlich erzeugten Thrombus.

Die Fäden, mit welchen das Blut geschlagen wurde, wurden sofort, nachdem sie vorsichtig in 28proc. Magnesiasulphuricalösung abgespült worden, auf eine halbe Stunde in concentrirte Sublimatlösung gelegt, darauf in destillirtem Wasser abgewaschen und abermals auf eine halbe Stunde in destillirtem Wasser im Brütofen stehen gelassen. Darauf kamen sie in Alkohol; aus diesem einige Minuten in 2proc. Gentianaviolettlösung und nach Abwaschen in Alkohol in eine sehr schwache alkoholische Methyleosinlösung. Darauf werden sie in Xylol aufgehellt und in Canadabalsam eingebettet.

Aehnlich verfuhr ich mit den künstlichen Thromben; diese wurden auf 1—2 Stunden in concentrirter Sublimatlösung in den Brütofen gestellt, dann auf 1—2 Stunden in destillirtem Wasser ebenfalls in den Brütofen, nachher auf 1—2 Stunden in schwachen Alkohol, worauf sie auf 10—12 Stunden in absolutem Alkohol in den Brütofen kommen. — Die so vorzüglich gehärteten Stücke wurden in Celloidin eingeschlossen und die Schnitte mit Gentianaviolett-Methyleosin auf die gewöhnliche Weise gefärbt. Diese letzte Methode wurde mir ebenfalls von Dr. Gaule in Leipzig angegeben, der jedoch zum Einschlusse Paraffin empfiehlt und dann mit Nigrosin, Fuchsin und Hämatoxylin färbt. Ich glaubte die Celloidineinbettung nach Schiefferdecker vorziehen zu müssen und wandte meine gewöhnliche Färbemethode an, weil diese für meine Zwecke vollkommen hinreicht.

Dies glaubte ich über die angewandten Methoden vorausschicken zu müssen — welche zu keinerlei Artefacten Veranlassung geben. — Ich habe mich überzeugt, dass besonders die Sublimatlösung nicht nur andere zarte protoplasmatische Gebilde conservirt, sondern auch die Blutplättchen.

1) Auf welche mich Herr Dr. Gaule freundlichst aufmerksam gemacht hat.

Ich will nun über meine Untersuchungen berichten, die ich zunächst an Blut von verschiedenen Thieren, als auch von Menschen angestellt habe. — Sie beziehen sich einmal auf die directe Beobachtung der Blutcirculation und des ausgetretenen Blutes, auf das Studium der Bluttrockenpräparate, der verschiedenen Entwicklungsstadien des Fibrins — die man durch Schlagen des Blutes mit Fäden erhält, und endlich des künstlich erzeugten Thrombus.

Wie schon früher bemerkt wurde, beobachteten viele Autoren besondere Zellen im Froschblute, die sich in etwas von den weissen Blutkörperchen unterschieden. Zahn hielt diese Zellen für abgelöste Endothelzellen.

Breiten wir das Mesenterium eines Frosches aus — so können wir bequem die Circulation mit Hartnack, Im. 9. Oc. 3, beobachten. — Vor Allem finden wir, dass die Gestalt der weissen Blutkörperchen und ihre Grösse innerhalb weiter Grenzen schwankt. Die kleineren von ihnen — manche sind so gross wie die Kerne der rothen Blutkörperchen — sind zumeist rundlich und besitzen ein äusserst körniges Protoplasma, während die grösseren einen oder mehrere Kerne besitzen, neben wenig Protoplasma. — Letztere sind zumeist rund — doch ändern sie beständig ihre Form; sie werden keulenförmig, flaschenförmig, ja mitunter auch oval — so dass sie nicht von den Bizzozero'schen Blutplättchen unterschieden werden können. Letztere sind ovale ungefärbte Gebilde, die wenig körniges Protoplasma besitzen und einen ovalen Kern haben. Aber auch diese Zellen verändern ihre Gestalt; die zugespitzten Enden flachen sich ab, oder es bläht sich die untere Hälfte derselben auf, so dass sie birnförmig werden u. s. w. Sie besitzen demnach mit den weissen Blutkörperchen die gleiche Eigenschaft der Contractionsfähigkeit und unterscheiden sich blos durch die Form, die aber bei den weissen Blutkörperchen eine so verschiedengestaltige ist, dass man auf diese Differenz kein grosses Gewicht legen kann. — Gegenüber von infundirten Farbflüssigkeiten, und zwar Kernfärbemitteln, verhalten sie sich in derselben Weise, wie die weissen. Nach meiner Schätzung kommen im venösen Blute auf ein ovales 6—10 weisse Blutkörperchen und im arteriellen Blute auf 10—15 weisse ein ovales.

Ausser diesen Elementen sehen wir im Froschblute einzelne kleine runde Körperchen, die wahrscheinlich Stückchen von rothen Blutkörperchen oder vielleicht Fett sein können. Was nun diese Blutplättchen sind, ob sie Uebergangsformen zu den rothen darstellen, darüber wage ich mich nicht auszusprechen. Jedenfalls würde ich sie

nur für eine Abart der weissen Blutkörperchen halten — und nicht für Blutplättchen. Ich würde es begreiflicher gefunden haben, wenn man die kleinsten weissen Blutkörperchen, die etwa so gross sind, wie die Kerne der rothen und ebenfalls ungefärbt erscheinen, und die am nächsten den Blutplättchen der Säugethiere stehen, als solche bezeichnen wollte.

Bei den Säugethieren lässt sich die Blutcirculation am besten beim curarisirten Kaninchen beobachten, und zwar ebenfalls mit Hartnack Im. 9, Oc. 3.

Nach Einstellung eines kleinen Gefässes sehen wir, dass neben den rothen und weissen Blutkörperchen andersgestaltete kleinere Elemente vorbeifliessen. Und zwar finden wir scheibenförmige ungefärbte Gebilde, dann stäbchenförmige, dann etwas unregelmässig gestaltete und endlich kleine runde gefärbte Elemente.

Typische Gestalt haben blos die scheibenförmigen, und zwar sind dieselben ungefärbt und haben einen körnigen Inhalt, denn die stäbchenförmigen sind dieselben, nur von der Kante gesehen. — Die anderen Gebilde sind unregelmässig gestaltet, ihr Inhalt körnig. — Dass die kleinen, zumeist runden Elemente entweder junge (?) oder Stückchen rother Blutkörperchen sind — ist leicht einzusehen.

Ueber die Zahl der Blutplättchen kann man sich im circulirenden Blute nicht genau orientiren. Doch scheint mir, dass die Zahl der scheibenförmigen oder stäbchenförmigen — die ich nur allein als Blutplättchen bezeichnen möchte — nicht so gross ist, wie Bizzozero angibt.

Es lag nahe, die Formen der weissen Blutkörperchen näher ins Auge zu fassen, um vielleicht einen Aufschluss über die Beziehung der Blutplättchen zu diesen zu ermitteln. Es gelang mir nicht, im circulirenden Blute etwa den Zerfall der weissen Blutkörperchen zu beobachten, was ja sehr natürlich ist, da man nie ein Blutkörperchen längere Zeit beobachten kann — aber auf das Eine möchte ich die Aufmerksamkeit lenken, nämlich, dass es einzelne weisse Blutkörperchen gibt, die ganz mit den scheibenförmigen Elementen angefüllt erscheinen. Solche weisse Blutkörperchen haben die grösste Aehnlichkeit mit Conglomeraten wahrer Blutplättchen und stehen vielleicht in inniger Beziehung zu ihnen.

In dem ausgetretenen Blute kann man mehr über die Form dieser Elemente ins Klare kommen. — Ich benutzte, wie gesagt, neben den Salzzusätzen zumeist eine 1 proc. Ueberosmiumsäurelösung. In letzterer treten die scheibenförmigen Blutplättchen besonders deutlich hervor, die einen Durchmesser von 2—4 μ haben und nur einen

körnigen Inhalt erkennen lassen, ohne dabei gefärbt zu sein. — Die anderen Elemente sind unregelmässig gestaltet, ebenfalls ungefärbt und ihr Inhalt ein sehr stark gekörnter. Die Zahl der ersteren habe ich zu bestimmen gesucht durch Zählung in einzelnen Gesichtsfeldern und fand ich im Durchschnitt auf 3 weisse Blutkörperchen etwa 70 scheibenförmige Blutplättchen; doch ist diese Zählung nur eine approximative und unsichere. Aber ich gewann die Ueberzeugung, dass die Schätzung Hayem's zu hoch gegriffen ist — es sei denn, er zählte auch die unregelmässigen ungefärbten Formen, sowie auch diejenigen der runden und etwas gefärbten Elemente mit. In Ueberosmiumsäure sieht man die Blutplättchen sich nicht verändern — wohl aber in den Salzlösungen. Die Theilung ihrer Substanz in eine homogene und in eine körnige ist nicht sicher zu constatiren. Sie verschwinden bekanntlich bald, während die weissen Blutkörperchen sich noch erhalten. Doch muss ich bemerken, dass die erhaltenen Blutkörperchen fast immer einkernige sind, dass, wenn die Blutplättchen verschwunden sind, auch sich nur wenige mehrkernige weisse Blutkörperchen im Präparat vorfinden.

Dabei ist mir aufgefallen, dass die Zahl der Blutplättchen in den Salzlösungen immer eine grössere war, als in den Osmiumpräparaten. Es ist dies wahrscheinlich in Zusammenhang zu bringen mit dem Verschwinden der mehrkernigen weissen Blutkörperchen.

In den Salzlösungen treffen wir auch häufig Haufen von weissen Blutkörperchen, deren Contour noch gut erhalten ist, deren Kerne noch deutlich sind; daneben finden sich freie Kerne eingebettet in feinkörniger Masse und dann Haufen, die aus diesen scheibenförmigen Elementen mit erhaltenen eingeschlossenen weissen bestehen und schliesslich Haufen, die nur aus körnigen Massen bestehen, in denen weder eine Zelle, noch ein Kern nachweisbar ist.

Es scheint demnach, dass die weissen Blutkörperchen und die Blutplättchen in einem causalen Connexus stehen, denn die letzteren sind vermehrt, wenn einzelne von den ersteren verschwinden. Ich möchte schon hier auf eine Aehnlichkeit hinweisen, welche zwischen den Kernen der weissen Blutkörperchen und den scheibenförmigen Blutplättchen besteht.

Es geht aus dem Vorhergehenden hervor, dass die Blutplättchen wahrscheinlich aus dem Zerfall der mehrkernigen weissen Blutkörperchen hervorgehen. Ob dieses nun Leichenerscheinung ist oder intra vitam geschieht, lässt sich nicht direct beweisen, jedoch mit grosser Wahrscheinlichkeit letzteres vermuthen, da wir intra vitam neben den scheibenförmigen, den kernähnlichen noch andere un-

regelmässige Elemente beobachten konnten, die ganz gut als Protoplasmareste der Leukocyten aufgefasst werden können, und da von Schmidt gezeigt wurde, dass im normalen, nicht geronnenen Blute etwas freies Ferment vorhanden ist. Weiter ergibt sich, dass die Körnchenhaufenbildungen schon Gerinnungsvorgänge statuiren und in Zusammenhang mit den weissen Blutkörperchen zu bringen sind.

Diese Vermuthungen wurden durch die Bluttrockenpräparate bestätigt, in denen zuvörderst die weissen Blutkörperchen, dann die Blutplättchen und endlich die durch langsameres Verfahren bei der Bereitung dieser Präparate hervorgerufenen verschiedenartigen Gerinnungsprocesse unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nahmen. Im Vogel- oder Froschblut unterscheiden wir verschiedene Formen der weissen Blutkörperchen, welche Methylenblau oder Gentianaviolett in intensiver Weise aufgenommen haben. Einige von diesen haben ein reichlich körniges Protoplasma, in welchem nur mit Mühe ein Kern constatirt werden kann; diese nehmen den Farbstoff in der intensivsten Weise auf. Andere haben einen deutlichen Kern, während in anderen viele, zumeist rundliche Kerne zu zählen sind. Letztere zeigen allerdings nur geringe Unterschiede in der Aufnahme des Kernfarbstoffes. Die ovalen Elemente — Bizzozero's Blutplättchen — nehmen Gentiana oder Methylenblau in äusserst intensiver Weise auf.

Wenden wir unsere Aufmerksamkeit zu der Form der einzelnen weissen Blutkörperchen, so können wir in jedem Präparat von den kleinen runden, von der Grösse des Kernes der rothen Blutkörperchen, bis zu den ovalen die mannigfaltigsten Uebergänge constatiren.

Wir sehen runde, elliptische, keulenförmige, birnförmige, langhalsige, kurzovale, langovale, endlich spitzovale Formen. Diese Formverschiedenheit beruht auf der Fixation des jeweiligen Contractionszustandes und zeigt einmal, dass auch die ovalen Elemente — Bizzozero's Blutplättchen — Contractionsfähigkeit besitzen, andererseits, dass die runden Formen in die ovalen übergehen.[1])

---

1) Gegen diese Schlussfolgerung könnte man einwenden, dass sie auf Kunstproducten basirt ist, da bekanntlich durch das Auseinanderziehen der Deckgläschen solche Formveränderungen in den Blutkörperchen hervorgebracht werden könnten. Indessen ist jedoch nicht anzunehmen, dass in jedem Präparate dieselben Formveränderungen sich vorfinden — wie dies aber thatsächlich der Fall ist. Erinnern wir uns noch der Thatsache, dass wir ähnliche Formen der weissen Blutkörperchen im circulirenden Blute beschrieben haben — so erscheint, meiner Meinung nach, meine oben angeführte Schlussfolgerung im Ganzen richtig zu sein.

Nahmen wir nun die anderen Kernfärbemittel aus der grossen Reihe der Anilinfarben, sowie auch Hämatoxylin, so fand sich, dass die ovalen Elemente sich gleich verhielten, wie die übrigen Leukocyten. Aus diesem Verhalten gegenüber von Färbemitteln, sowie auch aus dem geschilderten allmählichen Uebergange der runden in die ovale Form kann man wohl mit Recht schliessen — dass die Bizzozero'schen Blutplättchen der Vögel und Reptilien nichts Anderes darstellen, als eine Art von weissen Blutkörperchen, und dass sie nicht als besonders geartetes drittes Element des Blutes aufzufassen sind.

Ueber die Gerinnungsvorgänge kann man in Bluttrockenpräparaten nur einigermaassen Aufschluss erlangen, da die Nacheinanderfolge der Fibrinentwicklung nicht hervorgerufen werden kann. Ich kann daher nur die einzelnen Bilder schildern — deren Zusammenhang erst durch das Experiment erklärt werden kann.

Finden sich stellenweise Gerinnungen, so constatiren wir einmal körniges und fädiges Fibrin; an diesen Stellen fehlen die weissen Blutkörperchen, während noch viele rothe erhalten sind. Hat sich noch kein fädiges Fibrin gebildet, so finden wir, dass die weissen Blutkörperchen zusammengehäuft sind und Haufen bilden, in denen jedes Individuum genau zu unterscheiden ist, die jedoch im Vergleich zu den anderen weissen im Präparat weniger das Gentiana aufnehmen. An manchen Stellen sehen wir blos eine körnige roth-(Eosin) gefärbte Grundmasse, während die Kerne noch blau — allerdings schwach — tingirt sind. Dass sich besonders die ovalen Elemente zusammenhäufen würden, habe ich in keinem Präparate bemerkt, denn in den Haufen sind unter den runden weissen nur wenige ovale Zellen. In anderen Präparaten sehen wir, dass nicht nur die weissen, sondern auch die rothen gequollen sind, den Farbstoff weniger aufnehmen, und dass von beiden feine Fäden ausgehen. Auch den Zerfall des einzelnen weissen Blutkörperchens kann man finden — wo nämlich in dem unregelmässig zerstreuten Protoplasma die Kerne liegen — die immer etwas schwächer gefärbt sind, als die gleichen unversehrten und daher als absterbende bezeichnet werden müssen.

Es geht aus der Betrachtung dieser Präparate zur Genüge hervor, dass die weissen Blutkörperchen wirklich bei der Fibrinbildung zerfallen, dass allerdings auch die ovalen Elemente sich auflösen, aber nur in dem Verhältniss, als sie weisse Blutkörperchen sind. Ein früheres Verschwinden derselben, als der übrigen weissen, konnte ich nicht constatiren.

Die Blutplättchen der Säugethiere sind ganz andere Elemente als die der Frösche und Vögel; doch lässt sich in den Bluttrockenpräparaten auch über die Aetiologie und ihre Beziehung zu der Gerinnung etwas Bestimmtes aussagen. In dem ungeronnenen Bluttrockenpräparate sehen wir zerstreut zwischen den weissen und rothen Blutkörperchen kleine scheibenförmige oder stäbchenförmige Elemente liegen, deren Durchmesser zwischen 1—4 μ schwankt, welche sich leicht violett oder schwach blau gefärbt haben. Dieselben finden sich zumeist in der Nähe der weissen Blutkörperchen; sind sie zu Haufen zusammengehäuft, so ist ihr Contour ziemlich schwer zu erkennen, ihr Tinctionsvermögen noch geringer, als der einzelnen herumliegenden. Ausser diesen regelmässigen Elementen sehen wir aber ziemlich selten ganz unregelmässige, mehreckige Formen, die ebenfalls nur sehr schwach gefärbt erscheinen. Daneben sind auch einzelne kleine runde Elemente zu finden, die sich ziemlich intensiv mit Methyleosin färben, oder auch etwas schwächer diesen Farbstoff aufnehmen. Aus dieser Farbenreaction ist wohl zu vermuthen, dass die letzteren von den rothen Blutkörperchen stammen, während die ersteren gleiche protoplasmatische Gebilde zu sein scheinen, wie die Leukocyten.

Während im normalen nicht-geronnenen Blute diese Blutplättchen in geringer Zahl vorhanden sind, erscheinen sie in gewissen pathologischen Processen bedeutend vermehrt zu sein. So finden wir bei Blutungsanämien, bei Vergiftungen mit Pyrogallussäure, Toluylendiamin und Glycerin im Blute eine kolossale Menge dieser Elemente, unter welchen die unregelmässigen und diejenigen, welche von den rothen Blutkörperchen herrühren dürften, in grösserer Anzahl sich vorfinden, als die typischen scheibenförmigen Blutplättchen. In den Bluttrockenpräparaten zeigen diese Blutplättchen noch die besondere Eigenthümlichkeit, dass sie in ganz verschiedener Weise den Kernfarbstoff aufnehmen, indem wir von blauen und violetten die verschiedensten Uebergänge zu den blässeren Nuancen constatiren können. — Dabei bemerken wir auch an den Kernen der weissen Blutkörperchen die verschiedensten Nuancen in der Färbung.

Zeigten sich Gerinnungsvorgänge in dem Präparat, so erschien die Zahl der Blutplättchen noch mehr vermehrt zu sein; dasselbe Phänomen sieht man bei der Gerinnung des normalen Blutes.

Die Aehnlichkeit in der Aufnahme desselben Farbstoffes, sowie ihre Vermehrung bei dem Gerinnungsprocesse schien auf die Zusammengehörigkeit der weissen Blutkörperchen und dieser Elemente hinzuweisen. Daher suchte ich durch langsameres Verfahren bei der Anfertigung der Präparate die verschiedensten Entwicklungs-

stadien der Gerinnung zu erlangen. Bevor ich jedoch die Resultate dieser Beobachtungen mittheile, möchte ich Weniges über die weissen Blutkörperchen vorausschicken.

Es ist bekannt, dass wir erst Ehrlich eine genauere Eintheilung der Leukocyten verdanken, der dieselben, je nach ihrem Verhalten, gewissen Farbstoffgruppen gegenüber in fünf Abtheilungen bringt, je nachdem sie α-, β-, γ-, δ-, oder die ε-Körnung zeigen. Diese Arten entsprechen vielleicht der verschiedenen physiologischen Thätigkeit dieser Elemente.

Rauschenbach theilt die Leukocyten in α- oder β-Leukocyten ein, je nachdem sie den Farbstoff (Carmin) leichter oder schwerer aufnehmen. Diese Eintheilung entsprang wohl der Absicht, die Leukocyten in zwei Klassen zu trennen, von denen die erstere leichter zerfällt, während die zweite Art, in dem gebildeten Fibrin eingeschlossen, sich länger erhält. Wenn ich auch diese Beobachtung Rauschenbach's, soweit sie sich auf Carmin bezieht, nur bestätigen kann — glaube ich dennoch einen besseren Eintheilungsgrund gefunden zu haben; es beruht dieser auf der Beobachtung, dass an der Gerinnung zuerst die mehrkernigen weissen sich betheiligen und dass zumeist in dem Fibrin die einkernigen eingeschlossen bleiben. Ich möchte daher die weissen Blutkörperchen im Hinblick auf ihre Function bei der Gerinnung nach dem Vorgange Ehrlich's in mononucleäre und polynucleäre eintheilen, von welchen die ersteren die widerstandsfähigeren sind, also das „Lymphdrüsenzellenstadium" Rauschenbach's darstellen, während die letzteren schneller zu zerfallen scheinen. Die Kerne der Leukocyten sind zumeist rund oder stäbchenförmig und haben einen Durchmesser von 1—5 μ.

Nach dieser kleinen Abschweifung kehren wir zu der Betrachtung der einzelnen Gerinnungserscheinungen im Bluttrockenpräparate zurück.

Wenn ganz geringe Gerinnung eingetreten ist, so bemerken wir zunächst, dass die Kerne der vielkernigen Leukocyten in ungleichem Maasse gefärbt sind, und zwar die einen mehr, die anderen blässer. Manche von den weissen Blutkörperchen sind in deutlichem Zerfalle; denn wir sehen einen kleinen Haufen von Protoplasma ohne Membran, in welchem einige Kerne liegen; beides ist blässer gefärbt, als normale Leukocyten. An manchen Stellen sind die Protoplasmakörner weiter von einander gestellt und es liegen die Kerne der weissen Blutkörperchen ganz frei, sind etwas blässer gefärbt — ungefähr so, wie die scheibenförmigen Blutplättchen, mit denen sie in Form und Grösse vollkommen übereinstimmen, so dass dieselben

im etwas geronnenen Präparate nicht von diesen unterschieden werden können. Denn wie oben bemerkt, finden sich bei der Gerinnung viele Blutplättchen neben erhaltenen rothen und weissen und der feinkörnigen Masse. Wenn wir nun sehen, wie die mehrkernigen weissen Blutkörperchen allmählich an Tinctionsfähigkeit verlieren, schliesslich das Protoplasma zerfällt und die Kerne frei werden, die sich ebenfalls allmählich entfärben und sodann ähnlich gefärbt erscheinen, wie die Blutplättchen, mit welchen sie in Gestalt und Form übereinstimmen — so ist wohl der Schluss erlaubt, dass die Vermehrung der Blutplättchen bei der Gerinnung auf dem Zerfall der mehrkernigen weissen Blutkörperchen beruhe. Dann könnte man auch vermuthen, dass manche scheibenförmigen Blutplättchen vielleicht die freigewordenen Kerne sind, die allerdings, als in der Nekrose begriffen, sich schwächer färben. Wenn nun im circulirenden Blute auch diese scheibenförmigen Blutplättchen vorkommen, die auch den Farbstoff nur schwer aufnehmen, so muss schon intra vitam an einen Zerfall der mehrkernigen weissen Blutkörperchen gedacht werden, deren freigewordene Kerne manche von den scheiben- oder stäbchenförmigen, ungemein leicht veränderlichen — weil im Absterben begriffen — Blutplättchen Bizzozero's darstellen, während die unregelmässigen und die leicht gefärbten einerseits schon stärker veränderte scheibenförmige Blutplättchen, andererseits Theile des Protoplasmas der weissen Blutkörperchen sein können, oder von den rothen Blutkörperchen herstammen. Diese Thatsache wird gestützt durch den Umstand, dass Schmidt im Vereine mit seinen Schülern Jakowicki und Birk freies Ferment im functionirenden normalen Blute gefunden hat, das besonders in fieberhaften Processen sich steigert.

Ich glaube daher berechtigt zu sein, sagen zu können: Blutplättchen entstehen nicht nur in vita, sondern auch bei der Gerinnung aus dem Zerfalle der weissen Blutkörperchen, und manche von den scheibenförmigen Blutplättchen könnten als absterbende Kerne der polynucleären weissen Blutkörperchen angesehen werden.

Es erübrigt noch, der weiteren Gerinnungsvorgänge zu erwähnen. Wir sehen ziemlich häufig Körnchenhaufen, die sich aber von einander unterscheiden. Denn in den einen sieht man in einer körnigen Grundmasse Kerne, die etwas blässer gefärbt sind; in anderen sind noch viele weisse mehrkernige Blutkörperchen erhalten; in manchen endlich bemerken wir nur Reste von Zellkernen von ganz erblasster Farbe, eingebettet in eine feinkörnige Masse. Bei ganz geringen

Graden der Gerinnung begegnen wir Haufen von weissen Blutkörperchen, deren Contour und Kern erhalten ist, die sich aber durch schwächere Tinctionsfähigkeit auszeichnen. — Daneben finden sich einzelne weisse Blutkörperchen im Zerfalle begriffen, neben freien Kernen, vielen Blutplättchen. Diese letzteren kommen auch in Haufen vor, aber die Zahl dieser ist gegen die Zahl der aus den weissen Blutkörperchen hervorgegangenen bedeutend kleiner. — An diesen Haufen sehen wir zuerst ziemlich deutliche Contouren der Einzelindividuen, schliesslich aber zerfallen auch sie in eine körnige Masse, in der das eine oder andere Blutplättchen noch deutlich zu erkennen ist. Diese Haufen sind von denen aus dem Zerfalle der weissen hervorgangenen gar nicht zu unterscheiden. Ist das Präparat stellenweise ganz geronnen, so fehlen an dieser Stelle die weissen Blutkörperchen, während die rothen erhalten sind und nebenbei einige sehr wenige, zumeist einkernige weisse. Was die Form des Fibrins anbelangt, so ist dieses zuerst ein körniges und in den späteren Stadien ein fadenförmiges, streifiges.

Soviel geht, glaube ich, aus der Betrachtung der Bluttrockenpräparate, die in dem Gerinnungsprocesse aufgetreten sind, mit Sicherheit hervor, dass die weissen Blutkörperchen dabei absterben und zerfallen, dass dies letztere auch die Blutplättchen thun, und zwar schon als im fliessenden Blute vorkommende Bestandtheile und als während des Zerfalles entstandene. Die Betheiligung der präformirten Blutplättchen kann keine so grosse sein — wie der weissen. — Um dieses zu entscheiden, war es nothwendig, die einzelnen Entwicklungsstadien des Fibrins hervorzurufen. Ich wählte das altbekannte Schlagen des Blutes mit Fäden, das auch Bizzozero angewandt hat. — Blut entnahm ich Thieren zumeist aus der Carotis oder Femoralis und nicht aus den Capillaren, weil ja in diesen möglicherweise der normale Zerfall der weissen Blutkörperchen vor sich geht. Das Blut wurde in Schalen aufgefangen und entweder allein, oder mit Zusatz von (0,6 proc.) NaCl oder $MgSO_4$ (28 proc.) geschlagen während 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 Secunden. Die Fäden wurden in angegebener Weise in Sublimatalkohol gelegt und gefärbt. Einige Male nahm ich Blut von künstlich anämisch gemachten Thieren; in einem Falle hatte ich die Gelegenheit, leukämisches Blut mit Fäden zu schlagen. Ich habe diese Versuche oft ausgeführt, und da sie immer bei den verschiedenen Thieren dasselbe Resultat lieferten, so will ich die Entwicklung des Fibrins beschreiben, wie sie vor sich geht beim normalen Hunde, beim künstlich anämisch gemachten Hunde, beim Frosche und im leukämischen Blute.

1. Schlagen wir das Blut durch 10—15 Secunden, so bleibt am Faden nur hier und da ein weisses Blutkörperchen hängen. Bei Zusatz von NaCl oder $MgSO_4$ zum ausgetretenen Blute bekommen wir nichts an den Fäden, wenn wir dasselbe 10—15 Secunden schlagen, dagegen einzelne weisse Blutkörperchen, wenn wir 20—25 Secunden geschlagen haben.

2. Schlagen wir das Blut etwa 20—25 Secunden, so finden wir an den gefärbten Fäden gegen das Centrum hin eine feinkörnige Masse, in der reichliche, noch ziemlich gut gefärbte Kerne sichtbar sind, während an der Peripherie der Zellcontour der weissen Blutkörperchen vollkommen erhalten ist, ihre Kerne sämmtlich gut gefärbt erscheinen. In der feingranulirten Masse liegen einzelne wenige gut erhaltene, zumeist einkernige weisse Blutkörperchen. Dass diese Masse aus dem Zerfalle weisser Blutkörperchen entstanden ist, ersieht man aus dem Vorhandensein der Kerne (Fig. 1, Taf. VII).

Bei Salzzusatz müssen wir wenigstens 30—35 Secunden das Blut schlagen, um ähnliche Bilder zu bekommen. Ich muss hier bemerken, dass es mir nicht gelang, nur allein weisse Blutkörperchen [1]) am Faden zu erhalten, was sich wohl durch den Process des Schlagens erklärt, da dadurch immer einzelne weisse Blutkörperchen zertrümmert werden. Uebrigens entspricht die Menge der feinkörnigen, central gelegenen Masse der Menge des Protoplasmas, das zu den freien Kernen gehört. Am ungefärbten Präparat (frisch in 0,6 NaCl, oder conservirt in Xylol-Canadabalsam angesehen) tritt das Bild viel undeutlicher hervor, besonders die Grenzen der weissen Blutkörperchen, während die Kerne als hellere Partien deutlich hervortreten.

3. Das Bild ändert sich, wenn wir das Blut durch 30—35 Secunden geschlagen haben.

An dem gefärbten Präparat finden wir eine feinkörnige Grundsubstanz, in welcher zahllose stäbchen- oder scheibenförmige Kerne liegen, welche peripherwärts den Farbstoff gut, centralwärts denselben schlechter aufnehmen. Dazwischen finden sich wenige noch erhaltene weisse Blutkörperchen und einige rothe eingeschlossen. Wir erkennen also keine Zellcontouren der weissen polynucleären Blutkörperchen mehr; sie sind zerfallen zu feinkörniger Masse und Kernen. Dass dieses auch wirklich Kerne der weissen Blutkörperchen sind, steht ausser allem Zweifel — da sie in Form, Gestalt und

1) Ich meine eine solche Anhäufung, dass die einzelnen weissen Blutkörperchen von einander (streng contourirt) unterschieden werden konnten, ohne jedwede körnige Masse.

Reaction mit diesen übereinstimmen (Fig. 2, Taf. VII). Bei Salzzusatz muss man das Blut wenigstens 40—45 Secunden schlagen, um diese Bilder zu erhalten.

Untersuchten wir ein ungefärbtes Präparat — so trat die feingranulirte Masse, deren Menge eine verhältnissmässig geringe ist, weit zurück, indem die helleren, allerdings zum grössten Theil stäbchenförmigen Kerne — ein Phänomen der Compression — mehr auffallen und so ein Bild darstellen, wie Bizzozero es in seiner Arbeit abzeichnet. Es fehlt dort nur die geringe körnige Grundmasse, welche die einzelnen Kerne—Blutplättchen—von einander trennt, in welchen die einzelnen freien Kerne eben durch seine Behandlungsweise nicht hervortreten.

Wenn meine Deutung eine richtige ist, so stellen diese Bilder das erste Stadium der Fibrinentwicklung nach Bizzozero dar — was aber nicht den Thatsachen entspricht — indem sie schon das zweite Stadium derselben darstellen, weil sie aus dem Zerfall der weissen Blutkörperchen hervorgehen.

4. Schlagen wir das Blut 40—45 Secunden, so bekommen wir an gefärbten Präparaten ein ähnliches Bild, das sich jedoch im Einzelnen von den vorigen unterscheidet. — Es sind nämlich entschieden weniger Kerne da; die feinkörnige Grundmasse hat zugenommen. Die Kerne, die vorhanden sind, sind einmal noch ziemlich gut tingirt — während einige stark erblasst erscheinen. Daneben sind abermals einzelne erhaltene weisse Blutkörperchen neben einigen rothen vorhanden. Das Blut mit Salzzusatz muss man 50—55 Secunden zu demselben Zwecke schlagen. An ungefärbten Präparaten sahen wir dasselbe Bild wie vorhin — nur dass neben den helleren Kernen die körnige Grundsubstanz mehr hervortritt.

5. Wenn wir das Blut 50—55 Secunden schlagen, so erhalten wir ein weiteres, höchst charakteristisches Stadium der Fibrinentwicklung.

An den gefärbten Präparaten erkennen wir sofort, dass die Mehrzahl der Kerne geschwunden ist; die noch übrigen liegen, sehr blass gefärbt, centralwärts in der körnigen Masse, während peripherwärts noch einzelne gut erhalten und gefärbt sind. Die feinkörnige Masse hat bedeutend zugenommen, sie ist dichter und consolidirter. Daneben bemerken wir abermals wenige erhaltene, weisse und rothe Blutkörperchen. Man sieht also aus diesem und aus den vorhergehenden Bildern, dass es sich jetzt schon um Kernschwund handelt (Fig. 4, Taf. VII).

Bei Salzzusatzflüssigkeiten muss man das Blut wenigstens 60—65

Secunden schlagen; dabei ist jedoch zu bemerken, dass die feinkörnige Masse nicht so dicht erscheint, wie bei reinem Blute.

An ungefärbten Präparaten sehen wir in der feinkörnigen Masse schon an manchen Stellen einen hellen Glanz, wie er fertigem Fibrin zukommt. Dabei treten die peripher gelegenen Kerne, ähnlich glänzend, deutlich hervor.

6. Nach 60—65 Secunden hat sich an den Fäden fertiges Fibrin abgelagert. Wir sehen an gefärbten Präparaten eine zum grössten Theil homogene Grundmasse (die jedoch bei starken Vergrösserungen an manchen Stellen noch feinkörnig ist) und in dieser finden sich wenige sehr blasse Kerne neben wenigen erhaltenen weissen Blutkörperchen, zumeist der einkernigen Art (Fig. 5, Taf. VII). Schlagen wir Blut mit Zusatzflüssigkeit (NaCl oder $MgSO_4$), so erhalten wir nach 70—75 Secunden ein Fibrin, das noch immer körnig ist, in dem sich wenige weisse Blutkörperchen vorfinden und noch weniger sichtbare Kerne. — Im ungefärbten Präparate ist es schwer, die erhaltenen Leukocyten in dem glänzenden Fibrin zu unterscheiden — aber noch schwerer vielleicht, Kerne zu entdecken.

Schlagen wir das Blut durch mehrere Minuten, so bekommen wir ein immer mehr consolidirteres streifiges Fibrin, das immer aber nur sehr wenige, zumeist einkernige Leukocyten einschliesst, aber keine Kerne mehr enthält.

So verhält sich die Fibrinbildung bei normalen Thieren; bei künstlich anämisch gemachten Thieren — die aber ein an Blutplättchen (Zerfallsproducten der Leukocyten) reiches Blut besitzen, fanden sich nachfolgende Verhältnisse.

Schlugen wir solches Blut durch 10—15 Secunden, so fand sich allerdings an den Fäden eine äusserst dünne Schicht von feinkörniger Masse, in welcher an gefärbten Präparaten kein Formelement zu erkennen war. Auch im Blute mit Zusatzflüssigkeiten blieb nach 10—25 Secunden nur diese feinkörnige, aber kleine Schicht an den Fäden hängen. Setzten wir nun das Schlagen fort, so blieben an dieser Schicht weisse Blutkörperchen in Menge hängen und zerfielen in der bekannten Weise in eine gleiche, körnige Masse unter Kernschwund. Es ist nun die Frage zu erledigen, woher rührt die feinkörnige Schichte im 1. Stadium der Fibrinentwicklung. — Es ist wahrscheinlich, dass dieselbe von den zahlreichen hinfälligen Blutplättchen geliefert wird — aber es ist nicht von der Hand zu weisen, dass sie sich vorzugsweise zusammensetzen könnte aus sehr rasch zerfallenden weissen Blutkörperchen, die bei den anämischen Processen sich durch besondere Hinfälligkeit auszeichnen. Zugegeben aber, dass das erste

Stadium, diese enge Grundschicht, von dem Zerfall der Blutplättchen herrührt — so ändert dies nichts an der Thatsache, dass dennoch die weissen Blutkörperchen das grösste Material zur Fibrinbildung liefern, weil wir ja sehen, dass an diese Schicht sich die weissen Blutkörperchen anlegen und weiterhin zerfallen. — Aus diesem geht also hervor, dass die Blutplättchen sich nur in pathologischen Processen deutlicher an der Fibrinbildung betheiligen und dies in minimaler Weise.

Im Froschblute können wir eine gleiche Fibrinentwicklung aus sämmtlichen weissen Blutkörperchenarten beobachten.

Wenn wir nämlich das in schwefelsaurer Magnesia aufgefangene Froschblut etwa 30 Secunden schlagen, so erhalten wir an dem gefärbten Präparat ein Bild, wie es in Fig. 6 (Taf. VII) abgebildet ist. An dem Faden hängen die verschiedensten Formen von weissen Blutkörperchen, von denen die meisten noch streng contourirt sind; dazwischen finden sich wenige freie Kerne, umschlossen von feinkörniger Masse. An der Peripherie finden wir allerdings einzelne ovale Elemente, aber ihre Zahl ist gering.

Die weiteren Stadien der Fibrinentwicklung verlaufen unter gleichem Kernschwunde, wie bei den Säugethieren, nur dass mehr rothe Blutkörperchen eingeschlossen erscheinen, die auch zerfallen.

Beim Menschen verläuft dieser Process in ganz ähnlicher Weise. Wie ich schon früher erwähnte, hatte ich Gelegenheit, leukämisches Blut mit Fäden zu schlagen.

Die weissen Blutkörperchen — unter denen viele nur einkernige und eosinophile Zellen Ehrlich's vorkommen — zeichnen sich durch eine grössere Widerstandsfähigkeit aus, die gestattet, als das erste Entwicklungsstadium des Fibrins durch Schlagen des mit $MgSO_4$ versetzten Blutes das Hängenbleiben der weissen Blutkörperchen auf das Deutlichste zu illustriren. Da bekanntlich das leukämische Blut schwerer und langsamer gerinnt — so gelingt es auch, durch Schlagen reinen Blutes dieses erste Stadium zu erhalten. Schlägt man längere Zeit, so erhält man das bekannte Bild des allmählichen Kernschwundes — jedoch ist das gebildete Fibrin zumeist nur ein körniges.

Wir können demnach in der Fibrinentwicklung vier verschiedene Stadien unterscheiden. Als erstes (1) wäre die Zusammenhäufung der weissen Blutkörperchen anzusehen. Darauf (2) erfolgt Zerfall derselben, und zwar zuerst ihres Protoplasmas. Hierauf (3) sterben auch die Kerne derselben ab und (4) erfolgt die Consolidirung des Fibrins. Wenn ich das zweite Stadium von dem dritten genau trenne, so geschieht dieses, weil durch das Absterben der Kerne

das Ferment frei wird und nicht durch das des Protoplasmas, was mit den Erfahrungen Rauschenbach's (Verhalten der Spermatozoën zu gerinnfähigen Substanzen) vollständig übereinstimmt. Dieses Freiwerden gibt sich durch Consolidirung des Fibrins kund.

Der ganze Process der Fibrinentwicklung ist, wie aus der Beschreibung ersichtlich, eine Coagulationsnekrose der weissen Blutkörperchen.

Fassen wir nun unsere Ergebnisse in einige Sätze zusammen, um dabei auch die Beziehungen der Blutplättchen zu der Blutgerinnung zu bestimmen, so können wir sagen:

1. *Die Blutgerinnung ist eine Coagulationsnekrose der weissen Blutkörperchen, durch welche das Ferment frei wird, welches die Vereinigung der fibrinoplastischen und fibrinogenen Substanzen hervorbringt.*

2. *Die Blutplättchen der Säugethiere betheiligen sich in der Norm nicht an der Blutgerinnung oder nur in höchst minimaler Weise. Nur dann kann man ihnen eine fibrinbildende Eigenschaft zuschreiben, wenn sie in pathologischen Processen vermehrt vorkommen; aber auch unter diesen Umständen wird die grösste Fibrinmenge von den weissen Blutkörperchen geliefert.*

3. *Die „Blutplättchen“ der Reptilien betheiligen sich an der Blutgerinnung insofern, als sie eine Art weisser Blutkörperchen sind; ihre Betheiligung ist jedoch eine höchst minimale.*

4. *Das Fibrin ist zuerst ein körniges und wird erst nach dem Absterben der Kerne ein streifiges. — Es ist sonach körniges Fibrin wahres Fibrin.*[1])

5. *Das Ferment ist nicht an das Protoplasma der weissen Blutkörperchen gebunden, sondern an die Kerne desselben.*

---

1) Wooldridge hält das körnige Fibrin für kein echtes, weil es in 0,2proc. Salzsäure schrumpft. Rauschenbach (l. c. 40) kommt jedoch auf Grund seiner Versuche zu einem anderen Resultate.

Setzte er nämlich zum filtrirten Plasma eine grössere Menge Leukocyten zu — so entstand ein Fibrin, das in 0,2proc. Salzsäure oder Essigsäurelösung nicht aufquoll — also sich ebenso verhält, wie die körnige Masse bei Thrombose. — Setzen wir eine kleine Menge Leukocyten zu dem filtrirten Plasma — so erhalten wir ein Fibrin, welches sich in seiner Reaction fast so verhält, wie normales.

Setzen wir zu dem filtrirten Plasma eine mässige Menge Leukocyten und befördern das Gerinnen durch Schlagen — und geben nun den Satz des Serums in ein neues Plasma, so entsteht ein Fibrin, welches in Salzsäure und Essigsäure aufquillt.

Es beruht also der Unterschied des körnigen und streifigen Fibrins nur auf der Schnelligkeit der Gerinnung, auf dem Freiwerden des Fermentes, das nach Rauschenbach nur gewissen Leukocytenarten zukommt.

Es erhellt aus diesem die Bestätigung unserer directen Beobachtung.

6. *Im fertigen Fibrin bleiben einzelne, relativ wie absolut wenige, zumeist einkernige weisse Blutkörperchen erhalten.*

7. *Es zerfallen zumeist die mehrkernigen früher, als die einkernigen.*

Um noch über die Beziehungen der „Blutplättchen“ zur Thrombose ins Reine zu kommen, musste ich die Versuche Zahn's wiederholen, die ich jedoch so kurz als möglich anführen will, da sie im grossen Ganzen seine Untersuchungen, sowie die von Pitres u. A. bestätigen. Wenn wir auf dem ausgespannten Mesenterium des Frosches, sei es durch chemische, sei es durch mechanische Mittel, Thrombose erzeugen, so sehen wir immer (Hartnack Im. 9, Oc. 3), dass weisse Blutkörperchen runder Form an den Wandungen kleben, oft aber vom Strome noch bewältigt werden; endlich aber bei reichlicher Anhäufung fest hängen bleiben. An den Wandungen kleben nur runde Formen; die ovalen Elemente drängen sich mit den rothen Blutkörperchen, solange der Blutstrom noch durchgehen kann, durch und bleiben demnach als letzte in der Mitte oder an der Peripherie des Thrombus stecken. Lässt man das Präparat einige Stunden stehen, unter stetem Zufluss von NaCl (0,6 proc.), so finden wir, dass die meisten weissen Blutkörperchen körnig zerfallen sind und nur an der Peripherie sich einige erhalten zeigen — unter welchen die ovalen Elemente besonders hervortreten. Dies kann nicht auffallen, da sie die jüngsten Appositionen sind, beweist aber, dass sie nicht veränderlicher sind, wie die übrigen weissen Blutkörperchen.

Am Mesenterium des curarisirten Säugethieres sieht man denselben Process ablaufen. Zuerst bleiben die weissen Blutkörperchen hängen und verstopfen das Gefäss. Es ist selbstverständlich, dass, wenn der Blutstrom an dieser Stelle verengt und verlangsamt wird, an den weissen Blutkörperchen die scheibenförmigen, stäbchenförmigen und unregelmässigen Blutplättchen hängen bleiben. Man kann dieses gut beobachten und findet also, dass zuerst die weissen, dann die Blutplättchen, etwa die Mitte des Thrombus einnehmend, sich ansetzen. Ihre Zahl und Menge verschwindet jedoch gegen die Betheiligung der Leukocyten — könnte aber die geringe körnige Masse, die man nach einiger Zeit zwischen den weissen Blutkörperchen findet, erklären.

Ziehen wir durch die Vena jugularis eines Kaninchens oder Hundes einen Faden und lassen denselben 10 Minuten liegen, so finden wir an demselben eine feinkörnige Masse angelagert, in der sich jedoch viele, noch ziemlich gut färbbare Kerne vorfinden. Liegt der Faden 20—40 Minuten in dem Gefässe, so besteht der

Thrombus nur aus einer feinkörnigen und streifigen Masse ohne jeden Kern.

Erzeugten wir durch Aetzung der Gefässwand mit Argent. nitr. Thrombose — so fanden sich verschiedene Verhältnisse, je nachdem das Venenstück 10 oder 20—30 Minuten nach dem Aetzen herausgeschnitten worden war (Kaninchen).

Im ersteren Falle finden wir in den Schnitten, dass an der nekrotischen oder theilweise abgelösten Intima sich weisse Blutkörperchen festgesetzt haben, deren Kerne und Contoure noch ganz deutlich erhalten sind. Der Thrombus ist wandständig und nur sehr wenig ausgedehnt. — Unmittelbar an ihn schliessen sich rothe Blutkörperchen an, in denen reichliche weisse zu bemerken sind.

Nach 20 Minuten hat sich ein grösserer Thrombus gebildet, der aber noch nicht das ganze Gefäss verschliesst, sondern etwa bis in die Mitte reicht. Unmittelbar an die Intima schliesst sich eine feinkörnige Schicht mit erblassten Kernen an; darauf folgt eine Schicht, in der die Kerne noch reichlich und ziemlich gut gefärbt sind, die theils frei in wenig feinkörniger Masse liegen, oder noch eingeschlossen in weissen Blutkörperchen. — Darauf schliesst sich eine feinkörnige Schicht an, in der nur unter Zuhülfenahme von starken Vergrösserungen kernähnliche Gebilde zu erkennen sind. Darauf schliessen sich wieder rothe Blutkörperchen an. Innerhalb 1—3 Stunden hat sich beim Kaninchen ein vollständiger Thrombus entwickelt — der zumeist aus körniger Masse besteht, in der wenige, sehr schwach gefärbte Kerne sich vorfinden.

Es geht somit aus der Betrachtung der Thrombose am Mesenterium, als auch der experimentell durch Aetzung erzeugten hervor, dass die weissen Blutkörperchen zuerst haften bleiben und durch Nekrose zerfallen, was Zahn und Weigert schon nachgewiesen haben.

Es ist hier nur eine Frage zu beantworten — woher stammt die feinkörnige Masse, die sich centralwärts an die weissen Blutkörperchen anlegt, die Zahn und Weigert für „Fibrin" halten, das sich aus dem Plasma an den wandständigen Thrombus festgesetzt hat. — Ich glaube jedoch, dass diese Schicht auch durch den Zerfall weisser Blutkörperchen herbeigeführt wird und vielleicht zum geringen Theil aus den haftengebliebenen Blutplättchen entsteht. Wenn es zur Thrombose kommt, so werden gewiss zuerst diejenigen weissen Blutkörperchen haften bleiben, die als widerstandsfähigere gelten, also mit grösserer Energie ausgestattet erscheinen. An diese schliessen sich erst diejenigen an, die die Höhe des physiologischen

Lebens erreicht haben — die mehrkernigen, die leicht zerstörbaren. Daraus würde sich erklären, dass wandständig noch erhaltene Blutkörperchen vorkommen, während peripherwärts sich die feinkörnige Masse anschliesst, die aus dem Zerfalle weisser Blutkörperchen stammt, wie die vorhandenen Kerne zeigen. Aber wenn wir annehmen, dass die vergänglicheren Leukocyten centralwärts sich anlegen, so dürfen wir auch nicht eine Nichtbetheiligung der Blutplättchen, d. h. der bereits im Blute zerfallenen Leukocyten annehmen. Aber diesen können wir gegenüber der überaus grossen Menge der Leukocyten keine Bedeutung zumessen.

Die Thrombose ist somit eine Coagulationsnekrose der weissen Blutkörperchen — was schon Weigert in schöner Weise gezeigt hat.

Fassen wir das Resultat der ganzen Untersuchung in Kurzem zusammen, so haben wir das Recht, sagen zu können:

1. Die Blutplättchen Bizzozero's *sind Derivate der weissen Blutkörperchen, beziehungsweise gleiche Arten; sie nehmen an der physiologischen, sowie an der pathologischen Blutgerinnung fast gar nicht Theil, oder nur in höchst minimaler Weise.*

2. Das Fibrin entsteht hauptsächlichst durch eine Coagulationsnekrose der Leukocyten, deren Kernen das Ferment anhaftet.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel VII.)

Fig. 1. Hartnack Oc. 3, Obj. 7. — Erstes Stadium der Fibrinentwicklung. — Anhäufung der weissen Blutkörperchen. Hund.

Fig. 2. Hartnack Oc. 3, Obj. 7. — Zweites Stadium der Fibrinentwicklung. Zerfall des Protoplasmas. — *a* freie Kerne, *b* erhaltene weisse Blutkörperchen. *c* rothe Blutkörperchen, *d* feinkörnige Masse.

Fig. 3. Hartnack Oc. 3, Obj. 7. — Dasselbe, etwas mehr vorgeschritten. *a* freie Kerne, *b* rothe Blutkörperchen, *c* erhaltene weisse Blutkörperchen, *d* feinkörnige Masse.

Fig. 4. Hartnack Oc. 3, Obj. 7. — Drittes Stadium. Schwund der Kerne. — *a* noch gefärbte, *b* ganz erblasste Kerne, *c* erhaltene weisse, *d* rothe Blutkörperchen, *e* feinkörnige Masse.

Fig. 5. Hartnack Oc. 3, Obj. 7. — Viertes Stadium. Fertiges Fibrin mit erhaltenen spärlichen weissen Blutkörperchen.

Fig. 6. Frosch. Erstes Stadium der Fibrinentwicklung (Hartnack Oc. 3, Obj. 7).

Fig. 7. Frosch. Dasselbe, gezeichnet nach Leitz Oc. 0. Oelim. $^1/_{16}$.

XVI.

Aus der medicinischen Universitätsklinik in Königsberg.

Ueber die Ursachen der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Diabetes mellitus und des Coma diabeticum.

Von

Ernst Stadelmann.

Nachdem Hallervorden[1]) in seiner Arbeit: „Ueber Ammoniakausscheidung im Urin bei pathologischen Zuständen", bei einer Reihe von Diabetikern eine oft ausserordentliche Steigerung des NH_3 im Harn nachgewiesen hatte, galt es, die Gründe für diese so auffällige Anomalie aufzufinden. Nicht weniger wichtig war es allerdings, noch eine grössere Reihe von Diabetikern nach dieser Richtung hin zu untersuchen und dadurch den schon durch die Arbeit von Hallervorden sicher nachgewiesenen Befund zu bestätigen, sowie den Beweis zu bringen, dass keine Zufälligkeiten, Fehlerquellen u. s. w. den Grund für jene so auffallenden und interessanten Resultate abgegeben haben konnten.

Den sogleich unten folgenden Tabellen und kurzen Auszügen aus den Krankengeschichten habe ich nur sehr wenige Bemerkungen über die Methoden vorauszuschicken. Die Bestimmungen des NH_3 wurden nach der Schlösing'schen Methode vorgenommen, für die ja von Hallervorden in seiner Arbeit eine absolut genügende Sicherheit und Genauigkeit bei Beachtung der dort vorgeschriebenen Cautelen nachgewiesen worden ist. Ich nahm von der Schmiedeberg'schen Methode[2]), welche ja noch genauere Resultate ergibt, lediglich deswegen Abstand, weil es bei der Menge von Einzeluntersuchungen wesentlich darauf ankam, ein möglichst wenig zeitraubendes und doch genügend sicheres Verfahren zu benutzen. Nur eine Prüfung glaubte ich der methodischen Prüfung von Hallervorden über die Genauigkeit der Schlösing'schen Methode und die bei der Anwendung derselben in Betracht kommenden Verhältnisse an-

1) Dieses Archiv. Bd. XII.

2) Fr. Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus. Dieses Archiv. Bd. VII.

reihen zu müssen, nämlich welchen Einfluss der Zusatz von Carbolsäure zum diabetischen Harn auf die Bestimmung von NH_3 nach obigem Verfahren hat. Denn obgleich Hallervorden die Verhältnisse für den nicht Zucker enthaltenden Harn geprüft und gefunden hatte, dass bei Zusatz von so viel Carbolsäure zum Harn, dass derselbe 3- und mehrprocentig wird, die Bestimmung des NH_3 um ca. 10 pCt. niedriger als im gleichen Harn ohne Carbolsäure ausfällt, so schien es mir doch geboten, auch den Harn von Diabetikern nach der gleichen Richtung hin zu prüfen, obgleich von vorneherein kaum anzunehmen war, dass derselbe sich dabei verschieden von anderen pathologischen, aber zuckerfreien Harnen verhalten werde. Das Resultat der Untersuchung, für welche die analytischen Belege folgen, war das, dass die Carbolsäure bei diabetischen Harnen keinen Einfluss auf die Entwicklung, resp. die Bestimmung des NH_3 nach der Schlösing'schen Methode ausübt.

Tabelle I. Diabetes G. 17.—18. XI. 1881.

Es werden verwandt 600 C.-Ctm. frisch entleerten klaren Urins, der deutlich sauer reagirt, 7,2 pCt. Zucker enthält. Die Gesammtmenge Urin der betreffenden 24 Stunden beträgt 11,200 C.-Ctm.

1. 20 C.-Ctm. sofort zur Untersuchung verwandt. Den 17. 5 C.-Ctm. H_2SO_4 = 21,8 NaOH
Nach 4 Tagen . . . . = 20,8 " zurücktitrirt
1,0 = 2,05 NH_3
Nach weiteren 3 Tagen . . . = 0,0
2,05 NH_3.

2. Eine gleiche Menge den 18. zur Untersuchung verwandt. Der Urin ist etwas getrübt.
5 C.-Ctm. H_2SO_4 = 21,8 NaOH
Nach 4 Tagen = 20,7 " zurücktitr.
1,1 = 2,254 NH_3
Nach weiteren 3 Tagen = 0,0
2,254 NH_3.

Eine 2. Controlprobe ergibt:
5 C.-Ctm. H_2SO_4 = 21,8 NaOH
Nach 4 Tagen = 20,75 " zurücktitr.
1,05 = 2,152 NH_3
Nach weiteren 3 Tagen = 0,0
2,152 NH_3.

Das Mittel zwischen beiden = 2,203 NH_3.

3. Eine andere Quantität der entleerten 600 C.-Ctm. wird sofort mit Carbolsäure versetzt, so dass sie mindestens 4 proc. wird. Eine Probe von 20 C.-Ctm. wird sofort aufgestellt.
5 C.-Ctm. H_2SO_4 . . . . = 21,8 NaOH
Nach 4 Tagen . . . . = 20,65 " zurücktitrirt
1,15 = 2,356 NH_3
Nach weiteren 3 Tagen . . . . = 0,0
2,356 NH_3.

4. Eine weitere Quantität des carbolisirten Urins wird erst den 19. aufgestellt, nachdem sie bis dahin bedeckt bei Zimmertemperatur gestanden hat.
5 C.-Ctm. HS_2O_4 . . . . = 21,8 NaOH
Nach 4 Tagen . . . . = 20,65 " zurücktitrirt
1,15 NaOH = 2,356 NH_3.

5. Eine letzte Quantität des carbolisirten Urins wird erst den 24. aufgestellt, nachdem sie bis dahin unter den gleichen Bedingungen wie 4 aufbewahrt worden ist.

5 C.-Ctm. H_2SO_4 . . . . = 21,8 NaOH
Nach 4 Tagen . . . . . = 20,75 "
1,05 NaOH = 2,152 NH_3.

Die fäulnisswidrige Wirkung der Carbolsäure noch weiter zu prüfen, hatte wenig Zweck, es wurde daher der Versuch hiermit abgebrochen, nach welchem die Ammoniakbestimmung für den carbolisirten Urin eher höhere Resultate als für den nicht-carbolisirten gab; doch sind diese Unterschiede so minimal, dass sie in die Grenzen der Versuchsfehler fallen und erst bei so grossen Urinmengen, wie in dem vorliegenden Falle, überhaupt zur Geltung kommen können. Dabei bietet auch bei den diabetischen Urinen die Carbolsäure den grossen Vortheil, dass die Fäulniss in diesen so leicht zersetzlichen Urinen vermieden wird. Ich habe kein Bedenken getragen, in den zur Untersuchung kommenden Fällen stets eine Menge concentrirter Carbolsäure von vorneherein in das Uringlas hineinschütten zu lassen, welche genügte, um das ganze Quantum 2—3 proc. zu machen.

Die Bestimmung des NaCl wurde nach Habel[1]) und Fernholz, diejenige des Harnstoffs und die Berechnung desselben nach Liebig mit den für beides von Pflüger[2]) angegebenen Modificationen vorgenommen.

Fall 1, Felch.

Patient leidet an einem Diabetes mittleren Grades, der schon lange besteht, für den der Anfangstermin, sowie Ursache nicht festgestellt werden können. Patient ist schon sehr erheblich heruntergekommen, doch besteht neben dem Diabetes kein nachweisbares Organleiden.

Tabelle II.

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Zucker in pCt.	Zucker absolut.	NH_3	Bemerkungen.
25. X.	2050	Schw. sauer.	1039	5,1	104,6	—	
26. "	2500	Schw. alkal.	1039	4,4	110,0	5,078	Sowohl der Urin, als auch die Exspirationsluft des Pat. haben einen starken Geruch nach Aceton.
27. "	3080	Neutral.	1040	4,0	123,2	5,161	
28. "	3000	"	1031	2,8	84,0	4,831	
29. "	1700	"	1031	3,1	52,7	4,604	Pat. leidet seit gestern an starken Durchfällen, in Folge deren die Urinquantität sehr unsicher ist

1) Neue Methode der quantitativen Analyse der Chloride im Harn. Pflüger's Archiv. Bd. 23.
2) Ueber quantitative Bestimmung d. Harnstoffs. Pflüger's Arch. Bd. 21. S. 248.

Der Urin enthält neben dem Zucker recht reichliches Albumen, mikroskopisch viel freie Harnsäure und Cylinder.

Fall 2, Magol.

Patient führt seine Erkrankung auf eine starke Erkältung zurück, die er sich vor einem Jahre zugezogen hatte. Er ist erheblich heruntergekommen, eine Organerkrankung kann nicht nachgewiesen werden. Unter strenger Anwendung der Cantani'schen Diät geht die Zuckerausscheidung von 10 pCt. schnell auf 1 pCt. herunter, die Urinmenge von 4500 auf 2500, das spec. Gew. von 1045 auf 1020. Leider muss die Cur unterbrochen werden, da Patient die Diät schlecht verträgt (Durchfälle, Uebelkeit, Appetitlosigkeit); später jedoch wird dieselbe wieder aufgenommen, besser vertragen, wobei der Zuckergehalt bis auf 1,6 pCt. herabgeht. Das Befinden des Patienten ist ein erheblich besseres. In diesem Zustande wird er auf seinen Wunsch am 13. XII. entlassen.

Tabelle III.

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Zucker in pCt.	Zucker absolut.	NH_3
17. XI.	4900	Schw. sauer.	1037	9,8	480,2	1,106
18. „	3200	Sauer.	1045	10,3	329,6	1,288
19. „	2700	„	1046	10,4	280,8	1,532

Fall 3.

Tabelle IV.

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Zucker in pCt.	Zucker absolut.	NH_3	Bemerkungen
14. IV.	6500	Schw. sauer bis neutral.	1034	8,5	552,5	0,4115	Nicht volle Tagesmenge.
15. „	5950	„	—	—	—	0,9429	Urin stets ohne Albumen.
16. „	8500	Sauer.	1033	—	—	0,807	Die genaueren Notizen
18. „	14000	„	1030	—	—	0,665	über diesen Fall gingen
19. „	14500	„	1030	—	—	1,377	leider verloren.
20. „	13200	„	1030	7,3	963,6	0,836	

Fall 4, Welz.

Dauer des mittelschweren Diabetes seit etwa 2 Jahren. Irgend welche Gründe für das Auftreten desselben können nicht angegeben werden. Patient ist sehr heruntergekommen, schwach, bei längerem Sitzen treten Oedeme an den unteren Extremitäten auf. Der Urin enthält stets zwischen 7 und 8 pCt. Zucker.

Tabelle V.

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	NH_3
16. VII.	4000	Sauer.	1,013
18. „	3460	„	0,876
19. „	4500	Stark sauer.	0,712
21. „	3500	Neutral.	0,775
22. „	3000	Sauer.	0,379
28. „	2300	„	0,946
29. „	2340	„	0,963

Fall 5, Kow.

Krankheitsdauer ca. 2 Jahre. Seit 2 Monaten Husten und Stiche in der Brust. Blut ist nie ausgeworfen worden. Die Untersuchung ergibt, dass Patient an einem schweren Diabetes leidet und daneben eine erhebliche Infiltration beider Lungenspitzen hat. Demgemäss besteht auch ein unregelmässiges, nie sehr bedeutendes Fieber.

Tabelle VI.

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Zucker in pCt.	Zucker absolut.	NH_3	Bemerkungen.
11.VII.	4560	Alkalisch.	1033	7,3	324,5	0,866	Keine volle Tagesmenge.
12. „	7650	„	1033	8,6	657,9	1,455	
13. „	6900	Schw. alkal.	1033	—	—	2,402	
14. „	7000	Erhebl. alkal.	1030	7,0	490,0	1,551	
15. „	8900	Schw. alkal.	1033	7,7	685,3	1,69	
17. „	7600	„	1034	8,0	608,0	2,165	

Fall 6, Klein.

Krankheitsdauer seit länger als 1 Jahr. Ursachen für die Krankheit werden nicht angegeben. Keine hereditäre Belastung. Anderweitige Anomalien, ausser einem schweren Diabetes und beginnendem Katarakt auf beiden Augen, lassen sich nicht auffinden. Starker Acetongeruch des Urins und der Exspirationsluft. Bedeutende Abmagerung, auffallende Trockenheit der Haut.

Tabelle VII.

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Zucker in pCt.	Zucker absolut.	NH_3	NaCl	$\overset{+}{U}$
26. I.	8400	Neutral.	1035	8,9	747,6	1,07	—	—
27. „	6200	Schw. sauer.	1036	—	—	0,99	—	—
28. „	8500	Schw. sauer neutral.	1034	9,8	833,0	—	—	—
30. „	8020	Sauer.	1034	8,3	666,5	1,02	—	—
31. „	12700	„	1033	8,1	1028,7	1,21	—	—

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Zucker		NH_3	NaCl	$\overset{+}{U}$	Bemerkungen.
				in pCt.	absolut.				
1. II.	11400	Neutral.	1032	8,5	969,0	2,16	47,88	59,5	
2. „	11000	„	1030	8,1	891,0	1,39	39,6	50,8	
3. „	8730	„	1032	8,5	739,5	1,38	29,7	41,3	
5. „	6700	Schw. alkal.	1033	7,5	502,5	1,06	25,5	49,2	Uebergang zur Fleischnahrung.
6. „	5460	Sauer.	1037	7,5	409,0	1,46	29,5	83,5	Hauptsächlich Fleisch.
7. „	7550	„	1035	8,0	604,0	3,18	39,3	97,4	Strenge Cantani'sche Diät.
8. „	6020	„	1037	8,3	499,5	2,71	38,5	70,9	
9. „	6400	„	1035	8,7	556,8	1,73	38,4	71,9	
10. „	6300	Neutral.	1036	8,1	510,3	1,70	31,5	75,6	
11. „	6440	Sauer.	1035	8,1	522,2	1,35	30,9	66,6	
12. „	6350	Neutral.	1034	8,8	558,8	1,52	34,3	78,2	
13. „	7000	„	—	—	—	1,89	—	—	

Patient verträgt die Cantani'sche Diät gut, doch ist ein wesentlicher Nutzen bei dem sehr schweren Diabetes durch die Fortsetzung derselben nicht erzielt worden. Die Zuckerausscheidung schwankt stets zwischen 400 und 500,0.

Am 17. II. wird Patient, dem es die Mittel nicht erlauben, zu Hause die vorgeschriebene Diät weiter zu beobachten, in wenig gebessertem Zustande entlassen. Durch diesen Fall wird der schon von vielen Seiten, am genauesten von Coranda[1]) studirte Einfluss der Fleischnahrung auf die Ausscheidung des NH_3 auch für den Diabetes nachgewiesen. Die Ammoniakmenge im Urin steigt beim Gebrauche der absoluten Fleischdiät bedeutend an, bis auf das ca. 2,5—3 fache des Mittels aus den früheren Bestimmungen, um dann bei Fortsetzung der Cur allmählich wieder zu sinken. Es beweist dies die ausserordentliche Labilität des NH_3 bei den Diabetikern. Aehnliche Resultate sind übrigens auch aus den Tabellen von Hallervorden (a. a. O.) zu entnehmen.

Fall 7, Wilutz.

Patient, 60 Jahre alt, aus gesunder Familie, hat mehrfach acute Krankheiten überstanden (Pneumonie, Typhus). Vor ca. 30 Jahren luetisch inficirt, mit secundärer Erkrankung im Rachen, die unter geeigneter Behandlung schwand. Seitdem keine weiteren Erscheinungen von Lues. Seit 3 Jahren klagt Patient über allmähliche Abnahme der Kraft in den Beinen und in Folge dessen von Unsicherheit beim Gehen. Durst und Appetit sind seit einer Reihe von Jahren

1) Ueber das Verhalten des Ammoniaks im menschlichen Organismus. Dieses Archiv. Bd. XII.

vermehrt, eine genauer Zeitpunkt für das Auftreten dieser Symptome kann jedoch nicht angegeben werden.

Patient ist ein starker, gesund aussehender, robuster Herr, zeigt keine Anomalien der inneren Organe bei der Untersuchung. Keine Erscheinungen von Lues. Urin enthält neben Spuren von Albumen bedeutende Quantitäten von Zucker. Weder der Urin, noch die Exspirationsluft riechen nach Aceton.

Tabelle VIII.

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Zucker in pCt.	Zucker absolut.	NH_3	Bemerkungen.
15. II.	2850	Schw. sauer.	1028	6,0	171,0	0,858	
16. "	3800	Sauer.	1028	6,3	239,4	0,798	
17. "	3340	"	1027	7,1	237,5	0,701	
18. "	2350	Neutral, schw. alkal.	1022	4,9	115,2	0,566	Seit dem 17. Mittags strenge Cantani'sche Diät, die gut vertragen wird.
20. "	2180	"	1020	2,2	48,0	0,468	
21. "	1780	Schw. sauer.	1021	1,0	17,8	0,694	
22. "	1820	"	1021	1,0	18,2	0,764	
24. "	2200	"	1022	0,6	13,2	0,924	

Vom 24. II. bis zum 31. III. 1882 werden im Urin unter dem Gebrauche der strengen Cantani'schen Diät höchstens noch hin und wieder Spuren von Zucker gefunden, eine Spur von Albumen im Urin erhielt sich jedoch. Patient wird am 31. entlassen, gebraucht die vorgeschriebene Diät noch eine Zeit lang strenge fort und lässt dann allmählich mit derselben nach. Zucker ist nicht wieder aufgetreten bis zum August 1882.

Fall 8, Kembin.

Seit 17 Monaten klagt Patient über starken Durst, Gefühl von Trockenheit im Halse, vermehrte Urinsecretion u. s. w. Die Körperkraft ist erheblich gesunken. Ausser dem bestehenden Diabetes werden bei dem Patienten keine Anomalien gefunden. Die Exspirationsluft hat einen deutlichen Acetongeruch, welcher jedoch im Urin nicht vorhanden ist. Dieser hat vielmehr bald einen eigenthümlichen Geruch nach Weissbier, bald einen merkwürdig süsslichen Geruch, der jedoch wenig Aehnlichkeit mit dem von Aceton darbietet. Urin ist stets ohne Albumen.

Tabelle IX.

Datum.	Urinmenge	Reaction.	Spec. Gew.	Zucker in pCt.	Zucker absolut.	NH_3	NaCl	$\frac{+}{U}$	Bemerkungen.
25. IV.	2930	Erhebl. sauer.	1042	8,4	246,1	0,97	—	—	Urin trübe, nicht voll. Tagesmenge.
26. „	5620	Schw. sauer.	1042	8,2	460,8	1,012	19,11	47,2	Keine Eisenchlorid-reaction.
27. „	5650	„	1040	8,5	480,3	1,528	23,73	67,2	Ebenfalls keine Eisen-
28. „	5050	Sauer.	1038	7,9	398,8	1,528	23,23	66,2	chloridreaction.
29. „	4600	Neutral.	1038	8,4	386,4	1,242	21,16	54,6	Klar, ohne Geruch.
1. V.	5350	Alkalisch.	1033	7,8	417,3	0,643	20,33	61,8	Ohne Geruch, wenig trübe, Pat. hat Natr. sulfur. bekommen.
2. „	2500	Sauer.	1039	4,7	117,5	0,9	18,0	36,1	Strenge Cantani'sche Diät.
3. „	1940	„	1035	2,4	46,8	1,31	14,36	89,4	Pat. erhält tägl. etwa 4,5 Milchsäure.
4. „	1970	„	1036	1,9	37,6	1,403	14,97	91,3	Keine Eisenchlorid-
5. „	2000	Schw. sauer.	1031	1,2	24,0	0,96	—	—	reaction.
6. „	1820	Erhebl. sauer.	1030	1,0	18,2	1,37	—	—	Recht trübe, unangenehm riechend.

Vom 6. bis zum 11. sind 0,9—1,0 pCt. Zucker nachweislich, seitdem nur Spuren. Vom 15. ab sind auch diese verschwunden und wird Patient am 21. mit zuckerfreiem Urin auf seinen Wunsch aus der Klinik entlassen. Weitere Nachrichten über ihn gingen nicht ein.

Die Urine vom 26., 27., 1., 2. werden auf Aceton untersucht.

Je 100 C.-Ctm. werden mit 30 C.-Ctm. HCl versetzt und überdestillirt. In dem Destillat wird das Aceton nach der Methode von Lieben[1]) durch Zusatz von Jodjodkalium und Natronlauge zu bestimmen versucht. Der sehr geringe Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt, ausgewaschen, getrocknet und gewogen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt meistens schlecht ausgebildete Krystalle neben seltenen grossen. Die Hauptmenge des Niederschlages besteht jedoch aus amorphen Massen, dagegen fehlen in anderen Proben die amorphen Massen vollkommen und der Niederschlag zeigt schöne, kleine Krystalle. Wahrscheinlich ist die mangelhafte Ausbildung der Krystalle darauf zurückzuführen, dass die Menge der dem Harn zugesetzten Salzsäure zu gross war. Jedenfalls war die Menge des gebildeten Acetons eine sehr geringe.

Fall 9, Maisch.

Patient, ein Knabe von etwa 15 Jahren, leidet schon seit einiger

1) Annalen d. Chemie u. Pharmacie. 7. Supplementsband. S. 218.

Zeit an einem Diabetes mellitus mässigen Grades. Der Zucker verschwindet nicht aus dem Urin, da Patient häufige Diätfehler begeht.

Tabelle X.

Datum. 1882.	Urinmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Zucker in pCt.	NH_3	Bemerkungen.
5. IV.	1130	Neutral.	1021	0	0,576	Patient hungert 24 Stunden.
6. „	1560	Schw. alkal., neutral.	1028	0	1,03	
8. „	1930	Neutral.	1028	1,5	1,088	
10. „	1600	Neutral, schw. alkal.	1034	—	1,44	
11. „	1450	„	1033	1,5	0,876	Der Urin ergibt niemals die Eisenchloridreaction, so oft er auch darauf hin untersucht wird.
12. „	1820	„	1033	—	1,747	
13. „	1600	Neutral.	1035	2,3	1,792	
14. „	1480	Neutral, schw. alkal.	1033	2,0	1,243	
15. „	2000	„	1033	2,2	1,98	
16. „	1600	Neutral.	1031	1,0	1,008	
17. „	1500	Sauer.	1032	1,3	1,395	
18. „	1530	Neutral.	1035	2,1	0,970	
19. „	1530	„	1033	1,6	1,386	
20. „	1640	„	1033	—	1,033	
21. „	1980	Sauer.	1032	—	1,901	
22. „	1400	„	1032	—	1,386	
23. „	1540	Neutral.	1032	—	1,34	
25. „	1520	—	—	—	—	

Am 15. ergibt die Untersuchung auf NaCl 21,2, auf $\overset{+}{U}$ 90,8. Mehrfach werden Proben des Harns von 100 C.-Ctm. mit HCl versetzt und überdestillirt. In dem Destillate können nur sehr geringe Mengen von Aceton als Jodoformkrystalle nachgewiesen werden.

Fall 10, G.

Patient, ein junger Mann von 19 Jahren, leidet schon seit einer Reihe von Jahren an einem sehr schweren Diabetes. Der Zucker verschwindet bei der Cantani'schen Diät niemals vollkommen aus dem Urin, ja nicht einmal bei Hungerperioden von 24—36 Stunden. Patient ist jahrelang in klinischer Beobachtung. Der Urin, anfangs eiweissfrei, enthält später geringe Mengen von Albumen. Denselben Patienten hat auch schon Hallervorden (a. a. O. S. 272) beobachtet und untersucht. Anderweitige Organerkrankungen treten nicht

auf, nur magert Patient, trotzdem er kolossale Massen von Nahrungsmitteln zu sich nimmt, immer mehr ab.

Tabelle XI.

Datum. 1881.	Urinmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Zucker in pCt.	Zucker absolut.	NH_3	Bemerkungen.
12. XI.	8200	Schw. sauer.	1030	6,6	541,2	4,052	Nicht volle Tagesmenge.
13. "	9100	Neutral.	1031	7,1	646,1	7,787	
14. "	6550	Sauer.	1033	7,4	487,7	3,596	
15. "	9100	Neutral, schw. sauer.	1031	7,7	700,7	2,998	
17. "	11000	Schw. sauer.	1029	6,5	715,0	2,214	
19. "	11360	Sauer.	1032	7,0	794,8	2,921	Der Urin, welcher wiederholt daraufhin untersucht wird, gibt nie die Eisenchloridreaction.
20. "	11150	Neutral, schw. sauer.	1033	7,6	847,4	12,243	
21. "	11200	Schw. alkal.	1031	8,0	896,0	3,025	
22. "	11000	Schw. sauer.	1033	7,0	770,0	3,12	
23. "	11360	Sauer.	1032	7,2	817,4	3,729	
24. "	10730	"	1032	7,4	794,2	4,322	Urin enthält in d. letzten Tagen Spuren von Albumen.
25. "	9700	"	1033	7,6	737,2	4,083	
26. "	9750	"	1033	7,9	770,2	3,835	
27. "	10120	Neutral.	1033	7,7	779,2	6,056	
28. "	10400	Sauer.	1032	7,6	790,4	4,082	
29. "	10270	"	1033	7,1	729,2	3,951	

Patient befindet sich in der letzten Zeit wieder zu Hause und kann nicht mehr genau beobachtet werden.

Seit dem 27. VII. hatte sich die Müdigkeit auffallend vermehrt und daneben ist Appetitlosigkeit und allgemeines Unwohlsein aufgetreten. Der Urin vom 29. VII. enthält gegen 3,8 NH_3, am 30. stellt sich Koma ein, dem er am 31. erliegt.

Die näheren Angaben, in welcher Weise sich dieses Koma, das im Uebrigen jedoch sichergestellt ist, äusserte, fehlen. Section konnte nicht stattfinden.

Weder Urin, noch Exspirationsluft hatten jemals einen Geruch nach Aceton, nicht einmal am 29.; ob derselbe sich vielleicht am 30. einstellte, kann nicht angegeben werden.

Ich schliesse an obige Fälle von Diabetes mellitus noch einen Fall von Diabetes insipidus an, welcher als Beweis dafür dienen kann, dass bei der ersteren Erkrankung nicht eine abnorm rasche Ausspülung der Organe durch Wasser oder etwaige, durch die grossen Zahlen, mit welchen in derartigen Fällen die Resultate der an einer kleinen Urinquantität vorgenommenen Untersuchung multiplicirt werden, bedingte Fehlerquellen der Grund für die berechneten hohen Ammoniakwerthe sind.

Fall 11.

Tabelle XII.

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	NH_3	Bemerkungen.
7. XII.	4700	Neutral, schw. sauer.	1003	0,774	Irgend welche Anomalien ausser der enormen Wasserconsumption und der Urinmenge sind bei d. Patienten nicht aufzufinden.
8. "	5630	"	1002,5	0,206	
9. "	3540	"	1004	0,259	

Worin ist nun der Grund für diese in manchen Fällen von Diabetes mellitus so enorme Ammoniakausscheidung zu suchen? Zahlen von 7,79, die 23,04 C.-Ctm., und von 12,24 in 24 Stunden, die sogar 35,34 C.-Ctm. concentrirter Schwefelsäure entsprechen, sind so kolossal, dass ihre Grösse allein schon für die Wichtigkeit dieses Befundes spricht.

Von der Hochgradigkeit der diabetischen Erscheinungen hängt nicht immer die Grösse der Ammoniakausscheidung im Harn ab. Sehen wir doch z. B., dass in den Fällen 3 und 7 mit sehr schwerer diabetischer Erkrankung nur mittlere Zahlen für NH_3 gefunden werden, kaum höher, als in dem verhältnissmässig leichten Falle 9, während andererseits die kolossalen Ammoniakmengen sowohl bei dem Diabetes mittlerer Schwere 1, als auch bei dem ausserordentlich schweren letzten Falle (vgl. Tabelle XI) gefunden werden.

Hallervorden sucht den Grund für die Ammoniakvermehrung in einer hohen Säureausscheidung, doch konnte er bei seinen Untersuchungen, in welchen er die Phosphorsäure und Schwefelsäure im Harn bestimmte, einen Zusammenhang zwischen diesen beiden und der Ammoniakhöhe nicht auffinden. Die Annahme von Hallervorden blieb demnach vorläufig noch eine theoretische, um so mehr, als sich für eine erhöhte Ammoniakausscheidung noch eine ganze Reihe von anderen Gründen denken lässt, z. B. ein Zurücktreten der übrigen Alkalien, eine mangelhafte Energie der Oxydationsvorgänge im Organismus der Diabetiker, wofür das Auftreten des Zuckers im Harn schon allein Beweis genug ist.

Eine sichere Entscheidung über die Gründe der Ammoniakvermehrung im Harn liess sich nur dann fällen, wenn es gelang, in einer Reihe von aufeinander folgenden Tagen in dem Urin sämmtliche bekannte Basen und Säuren zu bestimmen, ein Weg, den vor Kurzem Gaethgens[1]) zur Lösung gewisser Fragen betreten hat.

1) Ueber Ammoniakausscheidung. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. IV.

Wir durften aus dem anzustellenden Experimente folgende Resultate erwarten:

1. In dem sauer reagirenden Harn (und die diabetischen Harne mit hohem Gehalt von NH_3 reagiren fast stets stark sauer), dessen Acidität bestimmt wird, decken sich die Säuren und Alkalien nach ihren im Harn vorkommenden Verbindungen bis auf geringe Differenzen, die bei den so hohen Zahlen des NH_3 nicht in Betracht kommen. Dann sind folgende 2 Verhältnisse denkbar, die sich aus den erhaltenen Zahlen ergeben müssen:

a) Es tritt die Ausscheidung der übrigen Alkalien in auffallender Weise hinter dem NH_3 zurück.

b) Es wird eine der bekannten Säuren des Harns in ungewöhnlichen Mengen abgeschieden.

2. In dem sauer reagirenden Harn mit festgestellter Acidität decken sich die bekannten Säuren und Alkalien, nach ihren im Harn vorkommenden Verbindungen zu einander in Rechnung gebracht, nicht, und zwar derart, dass die Basen sehr erheblich überwiegen; so ist zum mindesten sehr wahrscheinlich, dass eine oder mehrere unbekannte, oder wenigstens selten vorkommende Säuren in bedeutenden Mengen im Organismus des betreffenden Individuums gebildet und im Urin ausgeschieden werden.

3. Es überwiegen die Säuren in dem sauer reagirenden Harn über die Basen, ein Resultat, das kaum wahrscheinlich war; dann waren wieder dieselben Fälle wie bei 1. möglich, nämlich:

a) Ein ausserordentliches Zurücktreten der übrigen Alkalien im Vergleiche zum NH_3.

b) Ein ausserordentliches Ueberwiegen einer oder mehrerer der bekannten, und zwar anorganischen Säuren.

Eine letzte Möglichkeit, die in der That schon von vorneherein wenig oder gar keine Wahrscheinlichkeit für sich hat, habe ich noch nicht erwähnt, nämlich, dass im Urin der Diabetiker die Säuren und Basen nicht in den uns bekannten Verbindungen zu einander stehen, sondern in fremden aussergewöhnlichen. Aber auch hierüber musste die geplante Untersuchung wenigstens Klarheit verschaffen.

Die Methoden zum quantitativen Nachweise waren folgende: Chlor wurde nach der Angabe von Habel und Fernholz[1]), Harnstoff nach Liebig mit den Modificationen von Pflüger[2]), Phosphorsäure durch Titriren mit essigsaurem Uranoxyd, Schwefelsäure

1) Pflüger's Archiv. Bd. 23.

2) Pflügeris Archiv. Bd. 21.

nach Baumann[1]), Calcium und Magnesium nach der Angabe von Neubauer und Vogel[2]), Kalium und Natrium nach den Vorschriften von Hoppe-Seyler[3]), die Trennung beider Stoffe durch Platinchlorid, Ammoniak nach der Schlösing'schen Methode, Harnsäure nach der Angabe von Naunyn und Riess[4]) bestimmt.

Der Plan der ganzen Versuchsanordnung stimmt mit dem von Gaethgens (l. c.) in seiner Arbeit verfolgten überein, ich kann mich daher einer näheren Auseinandersetzung desselben enthalten und auf obige Arbeit verweisen. Nur einiges Wenige hebe ich hervor. Sämmtliche Säuren und Basen des Harns werden in ihre Natriumäquivalente umgerechnet nach Maassgabe der im Harn bestehenden Verbindungen und dann in ihren Werthen miteinander verglichen, und zwar wurde Harnsäure als saures harnsaures Natron $C_5H_3NaN_4O_3$, Schwefelsäure aus den Sulfaten als Dinatriumsulfat SO_4Na_2, Schwefelsäure aus den Aetherschwefelsäuren als primäres Natriumsulfat, Phosphorsäure in der für die Säuren günstigsten Weise als Dinatriumphosphat Na_2HPO_4 verrechnet, obgleich wohl unzweifelhaft in dem sauer reagirenden Harn ein bedeutender Theil als primäres Natriumphosphat NaH_2PO_4 vorhanden ist. Ausser Acht gelassen wurde von den gewöhnlichen und bekannten Harnbestandtheilen nur das Kreatinin, welches ja nach den Untersuchungen von Gaethgens[5]) beim diabetischen Harn überhaupt sehr gering sein soll und dann auch nur zum Nachtheile der Basen nicht berücksichtigt wurde.

Die Bestimmung des Chlors und Harnstoffs hatte in diesem Versuche Herr College Samuelson, damals Assistent an der medic. Klinik, gütigst übernommen, die anderen Bestimmungen wurden von mir ausgeführt.

Zur Untersuchung kam der Urin des Patienten G. (Fall 10) von dem eine Tabelle (XI) und kurze Krankengeschichte schon weiter oben mitgetheilt sind und den auch schon Hallervorden in seiner Arbeit unter den von ihm untersuchten Diabeteskranken aufführt. Es versteht sich von selbst, dass darauf geachtet wurde, dass Patient während dieser Zeit möglichst gleichmässige Nahrung erhielt, dass kein Urin verloren ging und vor Allem, dass zu den Analysen nur eine Quantität von den zusammengeschütteten, gut durcheinander gerührten einzelnen Urinmengen verwandt wurde.

---

1) Ueber die Bestimmung der Schwefelsäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I.
2) Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns. 1876.
3) Handbuch der physiologischen und pathol.-chemischen Analyse.
4) Reichert u. du Bois-Reymond's Archiv f. Anat. u. s. w. 1869.
5) Tübinger med. chem. Untersuchungen. S. 301.

Erster Versuchstag den 22. XI. Tabelle XIII.

Säuren:				Basen:			
4,569	a) Schwefelsäure beanspruchen	2,18915	Na	0,4674	Calcium entsprechen	0,1919	Na
0,657	b) = =	0,18891	=	0,7992	Magnesia =	0,4594	=
5,888	Phosphorsäure =	0,9538	=	9,0408	Natrium =	9,0408	=
15,277	Salzsäure =	9,5795	=	4,6004	Kalium =	2,714	=
1,06	Harnsäure =	0,2904	=	3,1205	Ammoniak =	4,2216	=
Summe des Säureäquivalents . =		13,2018	=	Summe d. Basenäquivalents =		16,6277	=
				= = Säurenäquivalents =		13,2018	=
						3,4259	=

a) = ungepaarte Schwefelsäure.
b) = gepaarte =

Zweiter Versuchstag den 23. XI. Tabelle XIV.

Säuren:				Basen:			
3,7952	a) SO_3 beanspruchen	1,8178	Na	0,8732	MgO entsprechen	0,502	Na
0,4878	b) SO_3 =	0,1405	=	0,5112	CaO =	0,210	=
5,4926	P_2O_5 =	0,8899	=	10,3271	Na =	10,3271	=
16,775	HCl =	10,5174	=	5,3368	K =	3,1498	=
1,06	$C_5H_4N_4O_3$ =	0,2904	=	3,7288	NH_3 =	5,0451	=
Summe d. Säurenäquivalents =		13,656	=	Summe d. Basenäquivalents =		19,2331	=
				= = Säurenäquivalents =		13,656	=
						5,5771	=

Dritter Versuchstag den 24. XI. Tabelle XV.

Säuren:				Basen:			
4,5787	SO_3 [1]) beanspruchen	2,1933	Na	0,8777	MgO entsprechen	0,5049	Na
5,9552	P_2O_5 =	0,9647	=	0,5133	CaO =	0,2101	=
18,396	HCl =	11,5345	=	11,0631	Na =	11,0631	=
1,06	$C_5H_4N_4O_3$ =	0,2904	=	5,7171	K =	3,373	=
				4,3222	NH_3 =	5,8479	=
Summe d. Säurenäquivalents =		14,9829	=	Summe d. Basenäquivalents =		20,999	=
				= = Säurenäquivalents =		14,9829	=
						6,0161	=

1) Von heute ab werden die gepaarten und die ungepaarten Schwefelsäuren zusammen bestimmt.

Vierter Versuchstag den 25. XI. Tabelle XVI.

Säuren:				Basen:			
4,309	SO_3 beanspruchen	2,064	Na	0,8777	MgO entsprechen	0,5049	Na
5,335	P_2O_5 =	0,8633	=	0,4836	CaO =	0,1989	=
18,084	HCl =	11,339	=	9,6836	Na =	9,6836	=
1,06	$C_5H_4N_4O_3$ =	0,204	=	5,0048	K =	2,953	=
				4,0827	NH_3 =	5,4239	=
Summe d. Säurenäquivalents =		14,4703	=	Summe d. Basenäquivalents =		18,7643	=
				= = Säurenäquivalents =		14,4703	=
						4,294	=

Fünfter Versuchstag den 26. XI. Tabelle XVII.

Säuren:				Basen:			
3,9497	SO_3 beanspruchen	1,8918	Na	0,82178	MgO entsprechen	0,4725	Na
4,68	P_2O_5 =	0,758	=	0,4806	CaO =	0,1975	=
16,9	HCl =	10,5961	=	9,157	Na =	9,157	=
1,06	$C_5H_4N_4O_3$ =	0,2904	=	4,9356	K =	2,9122	=
				3,8352	NH_3 =	5,1888	=
Summe d. Säurenäquivalents =		13,5363	=	Summe d. Basenäquivalents =		17,928	=
				= = Säurenäquivalents =		13,5363	=
						4,3917	=

Die Bestimmung der Harnsäure am 2.—5. Versuchstage ergab sehr niedrige Werthe, es gelang augenscheinlich nicht, sämmtliche Harnsäure zu gewinnen. Ich zog es daher vor, den höchsten Werth für die gefundene Harnsäure, nämlich den vom 1. Versuchstage mit 1,06 auch für die übrigen Tage in Rechnung zu bringen. Derselbe ist immer noch sehr klein und entspricht wohl sicher nicht der in Wirklichkeit ausgeschiedenen $C_5H_4N_4O_3$, die ja beim Diabetes mellitus eine ganz besonders grosse zu sein pflegt. Vom 3.—5. Versuchstage an wurden auch die gepaarten Schwefelsäuren nicht mehr getrennt von den ungepaarten bestimmt, da die Werthe für die ersteren zu gering waren. Ich habe mir daher einen kleinen Fehler bei der Berechnung der Säuren zu Gunsten derselben zu Schulden kommen lassen. Die Vermeidung aller der bei der Bestimmung der Säuren und Basen vorgekommenen und oben erwähnten Unregelmässigkeiten würde das Resultat, welches nach meiner Ansicht ein absolut eindeutiges ist, höchstens noch nach der positiven Seite hin geändert haben. Es besteht, in Kürze gesagt, in dem sauer reagirenden Harn des untersuchten Diabetikers ein ganz gewaltiges Ueberwiegen der nachgewiesenen Basen über die nachgewiesenen Säuren, oder mit anderen Worten, es ist in dem betreffenden Urin noch eine Säure vorhanden, die nicht nachgewiesen wurde, die aber in sehr bedeutenden Quantitäten vorhanden sein musste. Ich stelle die Resultate obiger 5 Versuchstage noch zur besseren Uebersicht in folgender Tabelle (S. 434) zusammen.

Wie verhält sich nun dem aus diesem Versuche erhaltenen Resultate gegenüber der normale menschliche Harn, welche Vergleichszahlen bietet er dar, wie stellt sich in ihm das Basenäquivalent zu dem Säurenäquivalent? Meines Wissens ist der Versuch, in einem und demselben menschlichen Harn sämmtliche Basen und Säuren zu bestimmen und das gegenseitige Deckungsverhältniss zu berechnen, nicht gemacht. Möglicherweise überwiegen auch in ihm die Basen die Säuren, wie dies Gaethgens in seiner oft citirten Arbeit für den Harn seines Versuchsthieres fand. Ich unternahm es daher, meinen eigenen Harn nach dieser Richtung hin zu untersuchen. Die Versuchsbedingungen und die Methoden blieben dieselben wie in dem vorigen Experimente, nur die Harnsäure wurde nicht mehr nach Naunyn und Riess, sondern durch Fällung mittelst Salzsäure bestimmt. Die Menge der Aetherschwefelsäuren war eine so minimale, dass der Fehler bei Bestimmung und Berechnung der gesammten Schwefelsäuren als ungepaarte ein verschwindender ist.

Tabelle XVIII.

	Urinmenge.	Spec. Gew.	Säuregrad in Oxals.	Zucker in pCt.	a) SO_3	b) SO_3	P_2O_5	CaO	MgO	NaCl	KCl	HCl	Ur	NH_3	+ U	+ des Basenäquivalents.
1.	11000	1033	3,08	7,0	4,5693	0,6571	5,888	0,467	0,799	22,95	8,786	15,28	1,06	3,12	134,9	3,426 Na
2.	11360	1032	2,234	7,2	3,7952	0,4878	5,493	0,511	0,873	26,21	10,195	16,78	—	3,729	91,8	5,577 „
3.	10730	1032	3,112	7,4	4,5783		5,955	0,513	0,878	28,08	10,121	18,396	—	4,322	131,8	6,016 „
4.	9700	1033	2,91	7,6	4,309		5,335	0,484	0,878	24,58	9,560	18,08	—	4,083	128,1	4,294 „
5.	9750	1033	2,535	7,9	3,9497		4,66	0,481	0,822	23,24	9,428	16,9	—	3,835	107,7	4,392 „

Es ergibt sich aus der nachfolgenden Untersuchung (s. S. 435), dass im normalen menschlichen, sauer reagirenden Harn das Säurenäquivalent über das Basenäquivalent in entsprechender Weise überwiegt. Eine geringe Modification dieses Ueberschusses der Säuren hätte durch die Berücksichtigung des Kreatinins, welches zu Ungunsten des Basenäquivalents vernachlässigt ist, einzutreten. Wahrscheinlich sind bei der Phosphorsäure ebenfalls geringe Fehler durch Annahme ihrer Verbindung als Na_2HPO_4 gemacht worden. Alles Dieses kann jedoch nur die einzelnen Zahlen und nicht das Resultat dieses Versuchs beeinflussen, nach welchem sich für den normalen und den diabetischen Harn mit hohem Ammoniakgehalt ein principieller Gegensatz ergibt. Im ersteren überwiegt bei saurer Reaction desselben das Saurenäquivalent, im letzteren überwiegt bei gleichem Verhalten der Reaction das Basenäquivalent in sehr bedeutendem Grade und aus diesem Factum folgt der nothwendige Schluss, dass in diesem Urin eine Säure in bedeutenden Mengen vorhanden ist, die nicht bestimmt wurde.

Es galt nun die Frage nach der Natur dieser Säure zu entscheiden, und das Wahrscheinlichste war ja allerdings von vorneherein die schon von Hallervorden ausgesprochene Vermuthung, dass es Milchsäure sei. Zuerst wurde untersucht, ob es vielleicht eine flüchtige Säure wäre.

Es werden 1000 Urin des Patienten G., dessen Urin zu den bisherigen Untersuchungen gedient hatte, bis zum dicksten Syrup destillirt. Das Destillat roch niemals nach einer aromatischen Säure, ebenso wenig nach einer flüchtigen Fettsäure. Milchsäure konnte aus dem Destillat, welches sauer reagirte, nicht gewonnen werden.

Tabelle XIX. Erster Versuchstag.

Säuren:				Basen:			
2,4203	SO_3 beanspruchen	1,3915	Na	0,57793	NH_3 entsprechen	0,7819	Na
9,3226	HCl „	5,8732	„	0,0402	Ca „	0,0231	„
3,237	P_2O_5 „	0,5244	„	0,0865	Mg „	0,0829	„
0.322	$C_3H_4N_4O_3$ „	0,0882	„	5,515	Na „	5,515	„
				1,9288	K „	1,0345	„
Summe d. Säurenäquivalents	=	7,8773	„	Summe d. Basenäquivalents	=	7,4374	„
„ „ Basenäquivalents	=	7,4374	„				
	+	0,4399	„				

Tabelle XX. Zweiter Versuchstag.

Säuren:				Basen:			
2,3504	SO_3 beanspruchen	1,3513	Na	0,54691	NH_3 entsprechen	0,73995	Na
10,2436	HCl „	6,4535	„	0,04039	Ca „	0,02323	„
3,078	P_2O_5 „	0,4986	„	0,08799	Mg „	0,08433	„
0,313	$C_5H_4N_4O_3$ „	0,0858	„	5,01872	Na „	5,01872	„
				3,46099	K „	2,03575	„
Summe d. Säurenäquivalents	=	8,3892	„	Summe d. Basenäquivalents	=	7,90198	„
„ „ Basenäquivalents	=	7,90198	„				
	+	0,48722	„				

Tabelle XXI. Dritter Versuchstag.

Säuren:				Basen:			
2,0132	SO_3 beanspruchen	1,1575	Na	0,5267	NH_3 entsprechen	0,7126	Na
10.1238	HCl „	6,378	„	0,0311	Ca „	0,0179	„
2.912	P_2O_5 „	0,4727	„	0,0678	Mg „	0,065	„
0,526	$C_5H_4N_4O_3$ „	0,1441	„	5,5417	Na „	5,5417	„
				2,5205	K „	1,4826	„
Summe d. Säurenäquivalents	=	8,1523	„	Summe d. Basenäquivalents	=	7,8198	„
„ „ Basenäquivalents	=	7,8198	„				
	+	0,3325	„				

Tabelle XXII. Vierter Versuchstag.

Säuren:				Basen:			
2.4476	SO_3 beanspruchen	1,4076	Na	0,59249	NH_3 entsprechen	0,80164	Na
9.3413	HCl „	5,885	„	0,0465	Ca „	0,02674	„
2.86	P_2O_5 „	0,4633	„	0,1013	Mg „	0,09708	„
0.4368	$C_5H_4N_4O_3$ „	0,1197	„	5,208	Na „	5,208	„
				2,1523	K „	1,26598	„
Summe d. Säurenäquivalents	=	7,8756	„	Summe d. Basenäquivalents	=	7,39944	„
„ „ Basenäquivalents	=	7,3994	„				
	+	0,4762	„				

Tabelle XXIII. Fünfter Versuchstag.

Säuren:				Basen:			
2,3545	SO_3 beanspruchen	1,3513	Na	0,7444	NH_3 entsprechen	1,0072	Na
11,6014	HCl „	7,3089	„	0,0441	Ca „	0,0254	„
3,08	P_2O_5 „	0,499	„	0,0962	Mg „	0,0922	„
0,428	$C_5H_4N_4O_3$ „	0,1173	„	6,10615	Na „	6,1062	„
				2,8525	K „	1,678	„
Summe d. Säurenäquivalents	=	9,2765	„	Summe d. Basenäquivalents	=	8,919	„
„ „ Basenäquivalents	=	8.919	„				
	+	0,3575	„				

	Harnstoff.	Säuregrad des Harns.
1	40,7	2,34 $C_2H_2O_4$
2	38,1	1,3 „
3	39,4	1,4 „
4	42,0	1,4 „
5	43,05	2,25 „

Denselben Erfolg hatte die saure Destillation bei Zusatz von Weinsteinsäure zum Harn. Da das Destillat stets nicht unerheblich sauer reagirte, so wurde der Versuch gemacht, die übergehende Säure aufzufangen, die Menge, und wenn möglich, die Natur derselben zu bestimmen. Es wurde daher ein Kolben mit einer bestimmten Quantität titrirter Natronlauge vorgelegt, und um zu verhindern, dass diese aus der Luft Kohlensäure aufnehme, wurde eine Reihe von Liebig'schen Kaliapparaten mit demselben verbunden.

1. 1000 C.-Ctm. des stark mit Weinsteinsäure versetzten Urins werden bis zum dicksten Syrup eingedampft. Es werden durch das Destillat 25,3 C.-Ctm. der vorgelegten Natronlauge, entsprechend 0,11 NH_3, neutralisirt.

2. 1000 C.-Ctm. Harn, mit Weinsteinsäure versetzt, bis zum Syrup eingedampft. Es werden 22,1 C.-Ctm. der vorgelegten Natronlauge neutralisirt, entsprechend 0,0945 NH_3.

3. 1000 C.-Ctm. Harn auf dieselbe Weise wie bei 1 und 2 destillirt. Es werden 22,3 C.-Ctm. Natronlauge = 0,0953 NH_3 neutralisirt.

Aus keinem der Destillate liess sich eine Spur von Milchsäure nach der von Schultzen und Riess[1]) angegebenen Methode gewinnen. Dagegen zeigte es sich, dass beim Ansäuern eine bedeutende Menge Kohlensäure entwich. Aceton konnte aus dem mit Salzsäure versetzten und dann destillirten Harn nach der Lieben'schen Methode als Jodoform nur in sehr geringen Mengen gewonnen werden. Auch gab er, ebenso wenig wie das Destillat, die Eisenchloridreaction.

4. 1000 C.-Ctm. des Urins werden mit 5,01 Milchsäure gemischt, mit Weinsteinsäure versetzt und bis zum Syrup überdestillirt. Es sind im Ganzen 31,5 C.-Ctm. der Natronlauge neutralisirt = 0,135 NH_3, was, wenn die ganze überdestillirte Säuremenge auf Milchsäure bezogen würde, 0,713 Milchsäure entsprechen würde.

5. 1000 C.-Ctm. werden ebenfalls mit 5,01 Milchsäure in derselben Weise, wie bisher, überdestillirt. Trotz Verlust sind 52,5 C.-Ctm. der Natronlauge = 0,2244 NH_3 neutralisirt.

6. 1000 C.-Ctm. mit 5,02 Milchsäure nach demselben Verfahren

1) Charité-Annalen. Bd. 95.

überdestillirt. Es sind 41,2 C.-Ctm. Natronlauge = 0,1761 NH_3 neutralisirt.

Aus den Destillaten von Versuch 5 und 6 gelingt es, ganz erhebliche Mengen von Milchsäure als milchsaures Zink zu gewinnen. Beim Ansäuern der Destillate entweicht, wie vorher, eine bedeutende Menge Kohlensäure.

Zum Vergleiche wird ein Urin genommen, der absolut keine Abnormitäten darbot und bei dem auch, nach Maassgabe der Erkrankung (es war ein beginnendes Rückenmarksleiden) keine zu erwarten war.

7. Der Urin, es sind 1230 C.-Ctm., reagirt neutral, spec. Gew. 1013, ist ohne Albumen und Zucker, enthält viele Phosphate.

1000 C.-Ctm. werden wie vorher destillirt. Es werden 68,8 C.-Ctm. Natronlauge = 0,2941 NH_3 neutralisirt.

8. 1300 C.-Ctm. Urin, 1014 spec. Gew., schwach sauer.

1000 C.-Ctm. werden wie vorhin destillirt. Es sind 49,3 C.-Ctm. Natronlauge = 0,2107 NH_3 neutralisirt.

9. 1180 C.-Ctm. Urin, 1016 spec. Gew., neutral.

1000 C.-Ctm. wie vorher destillirt. Es werden 60,0 C.-Ctm. Natronlauge = 0,2564 NH_3 neutralisirt. Irgend eine abnorme Säure liess sich auch aus diesen Destillaten nicht gewinnen. Beim Ansäuern entwich sehr viel Kohlensäure.

10. 1200 C.-Ctm. Urin. 1000 C.-Ctm. werden wie vorher destillirt.

Erstes Destillat reagirt sauer, bei Zusatz von salpetersaurem Silberoxyd fällt ein reichlicher käsiger Niederschlag aus. Es sind zum völligen Ausfällen 3 C.-Ctm. der gewöhnlichen Titrirlösung nothwendig.

Zweites Destillat reagirt gleichfalls sauer, es sind ebenfalls 3 C.-Ctm. Silbernitrat nothwendig. Beim Ansäuern mit Salpetersäure entweicht sehr viel Kohlensäure.

Drittes Destillat. Zum vollständigen Ausfällen sind 0,3 C.-Ctm. der Lösung von Argent. nitric. nothwendig; beim Ansäuern mit Salpetersäure entweicht wiederum sehr viel Kohlensäure.

11. 1100 C.-Ctm. Urin. 1000 C.-Ctm. wie bisher destillirt.

Erstes Destillat. Beim Ansäuern entweicht keine Kohlensäure; es werden 3,0 C.-Ctm. der Silberlösung zum völligen Ausfällen verbraucht.

Zweites Destillat. Wenn man langsam Salpetersäure bis zur Neutralisation der überschüssigen vorgelegten Natronlauge zusetzt, entweicht keine Kohlensäure, dagegen sehr viel beim Ansäuern. Zum

Ausfällen werden wiederum 3,0 C.-Ctm. der Lösung von salpetersaurem Silberoxyd gebraucht.

Drittes Destillat. Es entweicht beim Ansäuern wiederum viel Kohlensäure, jedoch erheblich weniger als bei Destillat 2. Zum Ausfällen werden noch 0,1 Silberlösung gebraucht.

12. Von einem anderen normalen Urin werden in der gleichen Weise 1000 C.-Ctm. destillirt. Es ist eine Säurenmenge entsprechend 0,06 NH_3 übergegangen.

13. 1000 C.-Ctm. des Urins, der zu Experiment 11 verwandt wurde, werden mit 5,67 Milchsäure versetzt und in der bisherigen Weise destillirt. Die Gesammtmenge von Säure, entsprechend den zur Neutralisation nothwendigen 0,12 NH_3 auf Milchsäure berechnet, würde 0,63 Milchsäure ergeben. Es wurden aus dem Destillat nach der Methode von Schultzen und Riess 0,4 milchsaures Zink gewonnen.

Es ergeben sich nun aus den letzten Untersuchungen folgende Resultate:

1. Dass die in dem Urin verlangte unbekannte und wohl sicher organische Säure keine flüchtige, destillirbare ist.

2. Dass dieselbe keine Milchsäure ist, denn bei Zusatz einer Quantität Milchsäure zum Harn und Destillation desselben geht eine genügende Menge derselben über, um durch die angewandte Methode mit Sicherheit nachgewiesen werden zu können.

Die bei der saueren Destillation, sowohl des normalen als auch des diabetischen Harns, mit dem Destillat übergehende Säure ist sicher fast nur Kohlensäure und Salzsäure. Von letzterer ist es ja durch verschiedene Untersuchungen (vgl. z. B. das Lehrbuch von Hoppe-Seyler und Salkowski[1]) bekannt, dass sie sich bei der Destillation normalen Harns aus den Chloriden bildet, resp. mit dem Destillat übergeht.

Um nun jene unbekannte Säure zu finden, wurde nach langem Experimentiren in dieser und jener Richtung folgende Methode eingeschlagen, die sehr gute Resultate ergab.

Der Urin wird zum Syrup eingedampft, mit Alkohol extrahirt, der Alkohol abgedampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen, mit Schwefelsäure stark angesäuert, mit Aether extrahirt, der Aether abgedampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen, von den sich abscheidenden öligen Tropfen abfiltrirt, in der Wärme mit kohlensaurem Baryt im Ueberschuss versetzt, filtrirt, die

1) Pflüger's Archiv. Bd. II.

erhaltene Lösung des Barytsalzes vorsichtig und nicht zu stark eingedampft, weil die schon an und für sich stets erheblich braune Flüssigkeit dann ganz schwarz wird, mit Alkohol versetzt, in welchem sich das Barytsalz leicht löst, der Alkohol bei niedriger Temperatur vorsichtig abgedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und nun aus dem Barytsalz durch genaue Neutralisation mit schwefelsaurem Zink das Zinksalz gebildet unter sehr vorsichtigem Erwärmen, da sich bei stärkerem Erwärmen sofort ein basisches Salz ausscheidet, das sich in der Kälte nicht wieder löst. Dann wird filtrirt und die möglichst concentrirte Lösung unter den Exsiccator zur Krystallisation hingestellt. Die überschüssige Wassermenge abzudampfen, ist absolut nicht räthlich, da sich dann die an und für sich schon immer mehr oder minder braun gefärbte Lösung intensiv schwärzt. Die Ausbeute, die ich nach dieser Methode erhielt, war eine sehr bedeutende. Einigen Anhalt dafür mag die Bemerkung geben, dass ich 12—15 Grm. kohlensauren Baryts zur Neutralisation für die aus dem Harn von 24 Stunden, d. h. 10—12 Litern gewonnene Säuremenge brauchte. Das Zinksalz krystallisirt nun vermuthlich wegen der sehr bedeutenden Menge von Schmieren, die ich selbst durch 5—6 maliges erneutes Extrahiren mit Aether nicht genügend entfernen konnte, nur sehr langsam aus. Die Krystalle sind schöne lange, meist in Büscheln zusammenliegende, häufig getheilte Nadeln mit der Neigung, in der Breite sich aneinander zu legen. Das Barytsalz krystallisirte, vermuthlich aus demselben Grunde, selbst nach monatelangem Stehen nicht aus. Die Krystalle des Zinksalzes von den anhaftenden Schmieren zu reinigen, die Mutterlauge zu entfernen, gelingt äusserst schwer, da das Salz in Wasser sehr leicht löslich ist. Am besten gelingt dies noch durch Waschen mit Alkohol, wobei jedoch auch sehr grosse Verluste stattfinden. Die freie Säure krystallisirt nicht, mischt sich in jedem Verhältniss mit Wasser. Von Milchsäure unterscheidet sich die erhaltene Säure, um dies noch ausdrücklich hervorzuheben, einmal durch die Löslichkeit des Barytsalzes in Alkohol, zweitens durch die Krystallform des Zinksalzes. Wenn die Krystalle des Zinksalzes erst einmal gereinigt sind, so bräunen sie sich nicht mehr an der Luft. Da es in dieser Weise nicht gelang, trotz sehr bedeutender Mengen des Zinksalzes genügend reine Substanz zu erhalten, wurden die erhaltenen unreinen Zinksalze mit Schwefelsäure versetzt und mit Wasserdämpfen überdestillirt. Es destillirte eine klare, helle, wässerige, jedoch fettig sich anfühlende Flüssigkeit über, die stark sauer reagirte, besonders beim Verreiben auf der Hand exquisit nach Fettsäure, und zwar am ähn-

lichsten der Buttersäure roch. Nachdem hieraus das Barytsalz und dann das Zinksalz gebildet worden war, krystallisirte die ganze Masse sehr rasch und vollständig aus. Nach wiederholtem Umkrystallisiren wurde das auskrystallisirte Salz zu den folgenden Analysen verwendet, bei welchen ich in liebenswürdigster Weise durch den Chemiker Herrn Paul Behrent unterstützt wurde.

Die Säure ist stickstofffrei, enthält kein Chlor, keinen Schwefel. Sie enthält etwas Kupferoxyd in Lösung, reducirt aber nicht und fällt kein Kupferhydrat aus.

Beim Verbrennen des Salzes im Reagensglase steigen Dämpfe auf, die ein wenig an den Geruch von Caramel erinnern, hauptsächlich überwiegt jedoch ein eigenthümlich stechender Geruch.

Das Salz schmilzt bei 185—190° allmählich.

Von der mit Wasserdämpfen überdestillirten Säure krystallisirt auch das Barytsalz in grossen unregelmässigen Krystallen aus, die der Tetraederform mit abgestumpften Ecken ähneln, sehr ähnlich den Krystallen von propionsaurem Baryt.

Die Krystallwasserbestimmung des lufttrockenen Zinksalzes ergab folgende Resultate:

1. 1,2252 Grm. 11 Stunden auf 90—96° erhitzt, verloren 0,004 Grm. = 0,32 pCt. H_2O.

2. Von diesen 1,2252 Grm. werden 0,2772 Grm. 16 Stunden auf 100—120° erhitzt und 30 Stunden von 120—140°; sie verlieren dabei unter erheblicher Bräunung und starkem Fettsäuregeruch

0,016 Grm. = 6,1 pCt.
+ 0,3 „
= 6,4 „

Bei nochmaligem Erhitzen von weiteren 16 Stunden auf 130° ergibt sich eine Abnahme von 0,0213 Grm. = 7,7 pCt.
+ 0,3 „
= 8,0 „

dabei noch stärkere Bräunung.

3. 0,2138 Substanz werden 7 Stunden von 80—87° erhitzt und verlieren dabei 0,0029 Grm. = 1,36 pCt.; dabei ist zwar die Substanz ganz weiss geblieben, doch entwickelt sich ein starker Geruch nach Fettsäure.

Bei Erhitzen von weiteren 9 Stunden auf 80—82° verliert die Substanz 0,0009 Grm., also im Ganzen bisher 0,0038 Grm. = 1,78 pCt.; dabei ist sie noch weiss geblieben.

Bei Erhitzen von weiteren 9 Stunden auf 90—97° verliert die

Substanz 0,0016 Grm., also im Ganzen 0,0054 = 2,52 pCt.; dabei tritt noch keine Bräunung ein.

Beim Erhitzen von weiteren 8 Stunden bis 100° verliert die Substanz unter spurweiser Gelbfärbung 0,0032 Grm., d. h. im Ganzen 3,27 pCt.

Beim Erhitzen von weiteren 9 Stunden bis 115° verliert die Substanz unter etwas stärkerer Gelbfärbung 0,0034 Grm., also im Ganzen 0,0104 = 0,49 pCt.

Beim Erhitzen von weiteren 8 Stunden von 110—115° verliert die Substanz unter erheblicher Bräunung und unzweifelhafter Zersetzung weitere 0,0048 Grm., also im Ganzen 0,0152 Grm. = 7,1 pCt.

4. 0,2422 lufttrockene Substanz werden 11 Stunden bis auf 107° erhitzt und verlieren dabei unter Entwicklung von starkem Fettsäuregeruch und spurweiser Bräunung 0,013 Grm. = 5,32 pCt.

Beim Erhitzen von weiteren 80—90 Stunden auf 100—105° verliert die Substanz unter allmählicher, immer stärkerer Bräunung und starkem Fettsäuregeruch langsam weitere 0,025 Grm., also im Ganzen 0,038 Grm. = 15,57 pCt.

5. 0,371 lufttrockene Substanz verlieren beim Erhitzen von etwa 30 Stunden auf 100° 0,006 Grm., also 1,6 pCt.

Es ergibt sich hieraus, dass das Zinksalz kein Krystallwasser enthält oder, was allerdings sehr unwahrscheinlich ist, nach Maassgabe der Elementaranalyse, dass es dasselbe sehr schwer und unter Zersetzung abgibt. Das Salz ist übrigens sehr leicht zersetzlich und zugleich etwas hygroskopisch. Selbst wenn dasselbe einer Temperatur von 50—60° ausgesetzt wird, nimmt es noch Wasser auf. 0,371 Grm. Substanz z. B. 0,005 Grm., also ca. 1,5 pCt.

Die Elementaranalysen ergaben folgende Resultate:

1. 0,2088 Grm. des lufttrockenen Salzes ergaben 39,94 pCt. C, 4,37 H,

2. 0,2014 Grm. des lufttrockenen Salzes ergaben 39,92 pCt. C, 4,41 H,

3. 0,3088 Grm. ergaben 0,0872 Zn = 28,2 pCt. Zn,

4. 0,2162 Grm. ergaben 28,0 pCt. Zn,

5. 0,2267 Grm. ergaben 0,0632 Zn = 27,8 pCt. Zn,

im Durchschnitt also 28,0 pCt. Zn, 39,93 pCt. C, 4,39 H,

woraus die Formel für das gefundene Salz auf $C_8H_{10}ZnO_4$ berechnet werden müsste, welche nur auf das Zinksalz der Krotonsäure $(C_4H_5O_2)_2Zn$ passt. Die Uebereinstimmung ist allerdings keine vollkommen zufriedenstelleude.

Es werden gefordert:	Gefunden sind:
C = 40,81	C = 39,93
H = 4,25	H = 4,39
O = 27,21	O = 27,68
Zn = 27,72	Zn = 28,0

Hauptsächlich ist der Kohlenstoffgehalt zu niedrig gefunden. Dies macht mir die auch noch durch weitere Momente gestützte Annahme wahrscheinlich, dass ich in diesem Falle wohl keine einheitliche Säure, sondern ein Gemisch von 2 und mehr erhalten habe.

Wenn die Säure wirklich Krotonsäure ist, wofür allerdings sehr Vieles spricht, so kann sie nach Maassgabe ihrer Eigenschaften nur die β-Krotonsäure $CH_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ sein.

Die Substanz bindet Brom in sehr bedeutender Menge. Etwa 0,02 des Zinksalzes, in Wasser gelöst, bedürfen ca. 24 Tropfen Bromwasser, um der Lösung eine Färbung zu geben, wie sie 1 Tropfen in der gleichen Menge Wasser hervorbringt.

Das Silbersalz der Säure krystallisirt in ausserordentlich kleinen, an der Luft sich sehr rasch bräunenden Nadeln aus. Die Ausbeute an dieser Säure aus dem Harn war eine geradezu kolossale. Da zur Neutralisation der in 24 Stunden gebildeten und durch den Harn ausgeschiedenen Säure gegen 12,0 Grm. kohlensauren Baryts nothwendig waren, so lässt dies auf eine ungefähre Menge von 6,0—8,0 pro die schliessen. In mehr oder minder kleinen Quantitäten wurde dieselbe Säure nach der gleichen Methode auch aus den Harnen von Fall 4, 5, 6, 9 gewonnen, doch bemerke ich noch ausdrücklich, dass dieselbe auch noch in einigen anderen der beobachteten Fälle vorhanden gewesen sein kann, da nicht alle daraufhin untersucht wurden. Nicht gefunden wurde sie in Fall 3 und 7. In dem Falle 8 konnten aus dem Urin nicht unbedeutende Quantitäten von Milchsäure gewonnen werden. Da Patient täglich etwa 4,5 Milchsäure als Ordination innerlich erhielt, so bleibt es fraglich, ob die gefundene Milchsäure nur als der Rest der im Organismus des Patienten nicht weiter oxydirten eingeführten Milchsäure oder als ein abnormes Stoffwechselproduct angesehen werden muss. Mit der Säure, auf welche die von Gerhardt[1]) entdeckte Eisenchloridfärbung hindeutet und die von der einen Seite, — nachdem die supponirte Aethyldiacetsäure wohl allgemein verworfen und nunmehr die Anwesenheit der Acetessigsäure als Grund für das so auffallende Verhalten gewisser diabetischer Urine gegenüber Eisenchlorid angenommen wird — als Ursache

1) Wiener medicinische Presse. Bd. 6. 1868.

für das so häufige Coma diabeticum theils vermuthet, theils angenommen wird (vgl. die Arbeiten von Kaulich[1]), Kussmaul[2]), Rupstein[3]), Fleischer[4]), Deichmüller und Tollens[5]), Ebstein[6]), Quincke[7]), v. Jacksch jun. u. s. w.), von der anderen (vgl. die Arbeiten von Frerichs[8]), Brieger) in Abrede gestellt wird, haben meine in dieser Arbeit niedergelegten Befunde keine Beziehungen, da die untersuchten Urine trotz mehr oder minder bedeutendem Gehalte an der Krotonsäure diese Reaction meistens nicht gaben.

Sehr bemerkenswerth ist der Umstand, dass der Patient von Fall 10 an Coma diabeticum starb. Schon von einigen Seiten ist hervorgehoben worden, dass durchaus nicht alle Urine der an Koma verstorbenen Diabetiker die Eisenchloridreaction gaben und dieser Fall zeigt dieselbe Erscheinung. Der Symptomencomplex des Coma diabeticum hat entschieden grosse Aehnlichkeit mit der Säureintoxication, wie wir sie am genauesten durch die Arbeit von Walter[9]) kennen. Der Organismus der Carnivoren, und der Mensch ist nach Maassgabe der Untersuchungen von Coranda (a. a. O.) in diese Klasse zu rechnen, besitzt die Fähigkeit, die dem Körper eingeführten Säuren durch Ammoniak zu neutralisiren, unschädlich zu machen und die fixen Alkalien des Blutes, resp. der Gewebe durch Vorschieben des Ammoniaks zu erhalten. Doch auch diese Fähigkeit des menschlichen Organismus hat ihre Grenzen und wenn nun, wie das ja unser Fall in so deutlicher Weise zeigt, die Säurebildung in so excessiver Weise steigt, dass statt der im Durchschnitt nothwendig gewordenen 3—4 Grm. Ammoniak plötzlich 7, ja 12,0 Grm. NH_3 und noch mehr in 24 Stunden nöthig werden, um die fixen Alkalien zu schützen, wenn schliesslich noch infolge eines selbst noch so geringfügigen Anlasses, z. B. infolge eines bei den Diabetikern so leicht sich einstellenden Catarrhus gastricus die Aufnahme und die Resorption, resp. Assimilation der Nahrung eine Störung leidet, so reicht das im Organismus vorhandene, resp. gebildete NH_3 nicht mehr aus, um die deletären Einflüsse der gebildeten Säuren zu compensiren und die Folgen einer Säureintoxication treten zum Vorschein. Der

1) Prager Vierteljahrschr. f. praktische Heilkunde. Bd. 17.
2) Deutsches Archiv f. klinische Medicin. 1874. Bd. XIV.
3) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1874.
4) Deutsche med. Wochenschr. 1879.
5) Annalen d. Chemie. Bo. 209.
6) Deutsches Archiv f. klinische Medicin. Bd. XXVII u. XXVIII.
7) Ueber Coma diabeticum. Berliner klinische Wochenschr. 1880.
8) Charité-Annalen II. 1875. S. 158. Zeitschr. f. klin. Medicin. VI. 1.
9) Dieses Archiv. Bd. VII.

Befund von so enormen Quantitäten einer pathologischen Säure im Harn muss dieser Theorie eine bedeutende Unterstützung gewähren. Ich halte es demnach für viel wichtiger, bei einem Diabetiker die ausgeschiedene Ammoniakmenge zu prüfen, als in seinem Harn die Reaction mit Eisenchlorid anzustellen. Jedenfalls ist diese Eisenchloridreaction nur ein Reagens auf einen Theil der infolge der abnormen Stoffwechselvorgänge im Organismus des Diabetikers producirten Säuren, während ein anderer, mindestens ebenso wichtiger Theil derselben auf diese Weise vollkommen übersehen wird. Halten wir die Theorie, das Coma diabeticum als eine Säureintoxication aufzufassen, fest, so ergibt sich daraus eine bestimmte, durchaus nicht schwierig einzuschlagende und absolut ungefährliche Therapie desselben. Es sind dem Körper Alkalien zuzuführen, und zwar so schnell und so direct als möglich. Ich würde also dem nächsten Patienten, den ich mit Coma diabeticum zur Behandlung bekomme, eine Injection einer Lösung von kohlensaurem Natron (etwa 2—3 proc.) machen, am besten direct in die Blutbahn durch eine kleine, vom Herzen möglichst entfernte Vene, oder wenigstens subcutan, da eine Resorption der Lösung vom Magen aus zu unsicher ist und erst unter grossem Zeitverlust möglich wäre.

Bei der Injection direct in die Blutbahn hätte man eine Gerinnung des Blutes zu befürchten, eine Gefahr, die durch die Wahl einer vom Herzen möglichst entfernten Vene für den Patienten wenig Bedeutung hätte; bei der subcutanen Injection die Gefahr einer Phlegmone, die gegenüber der bestehenden Indicatio vitalis kaum Berücksichtigung verdient. Ich glaube demnach eine derartige Therapie des Coma diabeticum auch anderweitig mit gutem Gewissen empfehlen zu können.

Wenn nun diese vorliegende Arbeit wenig abgerundet erscheint, wenn noch eine Menge der einschlagenden Fragen ungenügend oder gar nicht untersucht wurde, so möge dies damit seine Entschuldigung finden, dass äussere Verhältnisse den Verfasser nöthigten, die angefangenen Versuche zu unterbrechen, ohne dass er die sichere Aussicht hatte, dieselben in der nächsten Zeit wieder aufnehmen zu können.

Den 19. September 1883.

XVII.

Aus der medicinischen Klinik in Königsberg.

Ueber Spaltungen im Thierkörper.

Von

Dr. O. Minkowski,

Assistent an der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.

Die folgenden Mittheilungen geben im Wesentlichen eine Fortsetzung der Schmiedeberg'schen Untersuchungen über die Spaltungen im Thierkörper.[1]) Sie beziehen sich auf Versuche, welche ich im pharmakologischen Institut zu Strassburg begonnen und in Königsberg fortgesetzt habe.

Schmiedeberg hatte gefunden, dass sich aus verschiedenen thierischen Organen ein Ferment isoliren lasse, welches, nach Art der Enzyme wirkend, im Stande ist, Hippursäure in Benzoesäure und Glykokoll zu zerlegen. Er nannte dieses Ferment „Histozym“, indem er von der Vermuthung ausging, dass dasselbe von allgemeiner Bedeutung für die Umsetzung der stickstoffhaltigen Substanzen innerhalb der thierischen Gewebe sei und vielleicht auch bei der Steigerung des Stoffumsatzes in krankhaften Zuständen eine gewisse Rolle spiele.

Es war klar, dass die Entdeckung Schmiedeberg's eine eminente Tragweite gewann, sowie es gelang, diese Vermuthungen zu bestätigen. Wenn in der That das Histozym die Spaltung der stickstoffhaltigen Gewebsbestandtheile vermittelte, so wäre mit dem Nachweise desselben ein neuer Abschnitt auf dem Gebiete der Stoffwechselvorgänge für unsere Erkenntniss angebahnt, so hätten wir die Möglichkeit in Sicht, die Zerlegung der complicirtesten Atomgruppen Schritt für Schritt bis zu ihrer Umwandlung in die Endproducte des Stoffwechsels zu verfolgen.

---

1) Schmiedeberg, Ueber Spaltungen u. Synthesen im Thierkörper. Dieses Archiv. Bd. XIV. S. 371. 1881.

Es galt daher, zunächst die näheren Bedingungen für die Wirksamkeit des fraglichen Ferments kennen zu lernen, die etwaigen Irrthumsmöglichkeiten auszuschliessen und alsdann weitere Spaltungsversuche anzustellen.

Es mag hier gleich vorausgeschickt werden, dass meine bisherigen Versuche zu dem ursprünglich ins Auge gefassten Ziele nicht geführt haben. Wenn ich nichtsdestoweniger mich entschlossen habe, die Ergebnisse derselben zu publiciren, so geschah dieses hauptsächlich mit Rücksicht auf die jüngst erschienene Arbeit von van de Velde und Stokvis.[1]) Die genannten Autoren glauben durch ihre Versuche bewiesen zu haben, dass alle Angaben über Hippursäurespaltung im lebenden Organismus „erklärt werden können aus der Leichtigkeit, mit welcher die Hippursäure ausserhalb des Organismus in thierischen Flüssigkeiten, hauptsächlich bei alkalischer Reaction und grossem Eiweissgehalt zerlegt wird". Sie sind demnach geneigt, auch den Schmiedeberg'schen Befund auf mangelhafte Berücksichtigung dieser Fehlerquelle zurückzuführen, um so mehr, als die Resultate ihrer Experimente in mehreren entscheidenden Punkten in directem Widerspruche mit den Resultaten Schmiedeberg's zu stehen scheinen. Im Folgenden soll nun der Versuch gemacht werden, diese Widersprüche wenigstens theilweise aufzuklären und den Nachweis zu führen, dass im lebenden Organismus eine Spaltung der Hippursäure unzweifelhaft zu Stande kommt, dass ferner in verschiedenen thierischen Organen ein Ferment vorhanden ist, welches diese Spaltung zu bewirken vermag — dass somit die Angaben Schmiedeberg's, soweit sie das Thatsächliche betreffen, richtig sind.

Von vorneherein lag den hier vorliegenden Untersuchungen die Absicht zu Grunde, die Spaltung verschiedener stickstoffhaltiger Substanzen, in specie der Amidokörper, unter dem Einflusse des sogenannten Histozyms zu prüfen. Zu diesem Zwecke musste zunächst das Vorkommen und die Vertheilung dieses Ferments in verschiedenen thierischen Organen näher untersucht werden, da die Versuche Schmiedeberg's diese Frage nicht eingehend behandelten. Eine Vergleichung der gewonnenen Resultate erschien jedoch nur dann möglich, wenn eine Substanz zu diesen Untersuchungen gewählt wurde, welche wohl charakterisirte und leicht isolirbare Spaltungsproducte lieferte, die voraussichtlich einer weiteren Veränderung bei dem Fermentationsvorgange nicht unterlagen. Von diesem Gesichts-

---

1) Experimentelle Beiträge zur Frage der Hippursäurezerlegung im lebenden Organismus. Dieses Archiv. Bd. XVII. S. 189. 1883.

punkte aus erschien als das geeignetste Prüfungsobject die Hippursäure, da dieselbe die obigen Bedingungen vollkommen erfüllt, und ihr Spaltungsproduct, die Benzoesäure, selbst bei kleinen Mengen eine genaue quantitative Bestimmung mit Leichtigkeit auszuführen gestattet.

Zur Bestimmung der Benzoesäure und Hippursäure bediente ich mich der Methode von Bunge und Schmiedeberg.[1]) Die Brauchbarkeit dieser Methode für die Untersuchung von Organen wird von allen Seiten anerkannt, und lässt dieselbe, wie die Versuche ergaben, in der That an Genauigkeit nichts zu wünschen übrig.

Es musste nun bei diesen Untersuchungen vor Allem einem Momente Rechnung getragen werden — der leichten Zersetzbarkeit der Hippursäure durch Fäulniss- oder Gährungsfermente. Es hat eine eigenthümliche Bewandtniss mit dieser Eigenschaft der Hippursäure. Obgleich längst bekannt, ist sie doch häufig genug zu wenig berücksichtigt worden. Von der Kühne'schen Behauptung an, dass die Hippursäurebildung beim Icterus aufhöre[2]), bis zu den Untersuchungen von Jaarsveld und Stokvis[3]), Weyl und Anrep[4]), Kronecker[5]) über das Auftreten freier Benzoesäure im Harn bei pathologischen Zuständen finden wir diese Thatsache als Quelle von irrthümlichen Angaben mannigfachster Art. van de Velde und Stokvis haben sich daher gewiss ein Verdienst erworben, indem sie diese Fehlerquelle ins rechte Licht setzten; es hiesse aber entschieden zu weit gehen, wollte man aus der Zerlegbarkeit der Hippursäure ausserhalb des Organismus folgern, dass eine Zerlegung derselben innerhalb des Organismus überhaupt nicht stattfinden könne. A priori hätte eine solche Zerlegung durchaus nichts Unwahrscheinliches. Geht doch so vielfach im Thierkörper Spaltung und

1) Ueber die Bildung der Hippursäure. Dieses Archiv. Bd. VI. 1877.

2) Kühne, Beiträge zur Lehre v. Icterus. Virch. Arch. Bd. XIV. S. 320. 1858.

3) Ueber den Einfluss von Nierenaffectionen auf die Bildung von Hippursäure. Dieses Archiv. Bd. X. S. 208. 1879.

4) Ueber die Ausscheidung der Hippursäure und Benzoesäure während des Fiebers. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. IV. S. 169. 1880.

5) Ueber die Hippursäurebildung beim Menschen in Krankheiten. Dieses Archiv. Bd. XVI. 1882. — Nach Untersuchungen, welche noch vor dem Erscheinen der van de Velde und Stokvis'schen Mittheilungen im Laboratorium der Königsberger medicinischen Klinik von Herrn Cand. med. Schroeder ausgeführt sind und welche anderweitig publicirt werden sollen, unterliegt es keinem Zweifel, dass das Auftreten freier Benzoesäure bei Nephritis und bei Fieber ausschliesslich auf Zersetzung im entleerten Harn zu beziehen ist. Es gelang niemals, Benzoesäure nachzuweisen, wenn der Harn mit ausreichenden Mengen von Carbolsäure versetzt war.

Synthese parallel neben einander. Es ist indess richtig, dass durch Fermentationsversuche allein diese Frage nicht gelöst werden kann, wirklich beweisend sind nur Versuche an lebenden Thieren.

Hippursäurespaltung im lebenden Organismus.

Schmiedeberg schien bereits durch Versuche an nephrotomirten Thieren dargethan zu haben, dass im lebenden Organismus, wenigstens in demjenigen des Hundes, eine Zersetzung der Hippursäure unzweifelhaft stattfinden kann. Die Beweiskraft dieser an Hunden ausgeführten Experimente ist aber von van de Velde und Stokvis in Frage gestellt worden, weil sie bei Wiederholung derselben an Kaninchen absolut negative Resultate erhalten haben. Sie sahen sich nicht veranlasst, Controlversuche an Hunden vorzunehmen, „weil aus dem Verhalten des Harns bei normalen Hunden die Existenz einer Hippursäurespaltung durchaus nicht hervorgeht"; sie beschränkten sich daher auf die Vermuthung, dass bei den Schmiedeberg'schen Versuchen diese Spaltung „nicht im Blute während des Lebens, sondern erst nach der Entleerung ausserhalb des Organismus zu Stande gekommen" sei.

Dieser Schluss war durchaus nicht gerechtfertigt, weil einerseits — wie dieselben Autoren auch an anderer Stelle zugeben — die Möglichkeit nahe liegt, dass die Spaltungsproducte der im Organismus zerlegten Hippursäure in den Nieren wieder synthetisch zusammengefügt werden, und daher die Abwesenheit von Benzoesäure im Harn eine Schlussfolgerung überhaupt nicht gestattet. Andererseits ergibt eine Vergleichung der Untersuchungen von Bunge und Schmiedeberg mit denen von Salomon und Salkowski[1]), dass das Verhalten der Hippursäure im Organismus des Hundes und des Kaninchens durchaus nicht identisch ist. van de Velde und Stokvis scheinen zwar diese Untersuchungen für nicht beweisend zu halten. Indessen können die Einwände, welche gegen die Spaltungsversuche gemacht werden, nicht in gleicher Weise den Versuchen gegenüber zur Geltung kommen, welche die Synthese der Hippursäure betreffen. Das Eine geht aus den angeführten Arbeiten unzweifelhaft hervor, dass sich beim Hunde nach Exstirpation der Nieren und nach Einführung von Benzoesäure und Glykokoll keine Hippursäure nachweisen lässt, dass dieses jedoch beim Kaninchen regelmässig der Fall ist. Ob dieses nun durch eine Differenz in

1) Ueber den Ort der Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. III. S. 365. 1879.

Bezug auf den Ort der Synthese — wie Salomon und Salkowski glauben — oder durch einen verschiedenen Gehalt an Histozym — wie Schmiedeberg anzunehmen geneigt ist — erklärt werden muss, ist eine weitere Frage, die noch näher erörtert werden soll; jedenfalls folgt aber daraus, dass nicht ohne Weiteres das, was für eine Thierspecies gilt, auf die andere übertragen werden darf.

Beiläufig sei hier übrigens angeführt, dass ich an 2 Versuchen Gelegenheit gehabt habe, dieses verschiedene Verhalten beider Thierarten in Bezug auf die Synthese der Hippursäure zu bestätigen. Bei einem nephrotomirten Hunde, dem Benzoesäure und Glykokoll ins Blut injicirt war und der mehrere Stunden darauf getödtet wurde, liess sich in den sofort untersuchten Organen keine Spur von Hippursäure nachweisen. Dagegen ergab ein später noch näher zu beschreibender Versuch an einem Kaninchen, dem nach Exstirpation beider Nieren Benzylamin subcutan injicirt war, in Uebereinstimmung mit den Salomon'schen Experimenten, dass bei diesem Thiere auch ausserhalb der Niere Hippursäure gebildet werden kann.

Die Versuche von van de Velde und Stokvis an nephrotomirten Kaninchen erscheinen daher nicht geeignet, die von Schmiedeberg an Hunden gewonnenen Resultate zu widerlegen. Es lässt sich vielmehr direct der Nachweis liefern, dass bei der Spaltung der Hippursäure der Unterschied in dem Chemismus beider Thierklassen in Betracht kommt.

Es wurden im Laufe der hier vorliegenden Untersuchungen zunächst ebenfalls einige Experimente an Kaninchen ausgeführt. Das Resultat war ein negatives und stimmte mit den Versuchen von van de Velde und Stokvis vollkommen überein.

Versuch 1. Einem gesunden Kaninchen (Gewicht 2000 Grm.) werden in Chloroformnarkose vom Rücken aus beide Nieren exstirpirt. Darauf wird demselben 1,0 Grm. Hippursäure als Natronsalz in 10 C.-Ctm. Lösung subcutan injicirt.

Nach 5 Stunden wird das Thier durch Anschneiden der Carotiden getödtet. Die Leber und ca. 400 Grm. Muskeln werden zerhackt und mit dem defibrinirten Blute zusammen sofort in Untersuchung genommen. Ausserdem wird der Magen und Darm nebst Inhalt ebenfalls auf Benzoesäure untersucht.

Gefunden: Ueberall reichlich Hippursäure, nirgends eine Spur von Benzoesäure.

Dieser Versuch wurde noch zweimal wiederholt und ergab beide Male dasselbe Resultat.

Nun wurde in gleicher Weise ein Versuch an einem Hunde ausgeführt. Das Resultat ergab eine Bestätigung der Schmiedeberg'schen Angaben.

Versuch 2. Einem mittelgrossen Hunde werden in Chloroformnarkose beide Nieren exstirpirt und darauf 2,5 Hippursäure, als Natronsalz gelöst, subcutan injicirt.

Nach 5 Stunden wird der Hund durch Verbluten getödtet. Das Blut wird rasch defibrinirt und sofort in Untersuchung genommen. Die Leber und ca. 500 Grm. Muskeln werden möglichst schnell zerhackt und gesondert untersucht.

Gefunden im Blute:	10	Mgrm.	Benzoesäure
	106	=	Hippursäure;
in der Leber:	17	=	Benzoesäure
	16	=	Hippursäure;
in den Muskeln:	3,5	=	Benzoesäure
	23	=	Hippursäure.

Von dem Tode des Thieres bis zu dem Momente, in welchem das Blut, resp. die zerhackten Organe aufgekocht wurden, vergingen etwa 15—20 Minuten. Dass in diesem kurzen Zeitraume bereits der Einfluss einer postmortalen Zersetzung bemerkbar sein sollte, war nicht wahrscheinlich, um so mehr, als bei den Versuchen an Kaninchen ein vollkommen gleiches Verfahren beobachtet wurde. Um jedoch jedem Einwande zu begegnen, wurden weitere Versuche folgendermaassen angestellt:

Versuch 3. Einem gesunden Hunde von 5800 Grm. Gewicht werden beide Nieren exstirpirt und darauf 2,5 Hippursäure als Natronsalz in 15 C.-Ctm. Lösung an 3 verschiedenen Stellen subcutan injicirt.

Nach 7 Stunden wird das Thier durch Verbluten getödtet. Das Blut (330 C.-Ctm.) wird direct aus der Carotiscanüle in ein Becherglas aufgefangen, in welchem sich ca. 1200 C.-Ctm. 96proc. Alkohols befanden. Die Leber wird noch während der letzten Athemzüge rasch herausgeschnitten und etwa $^2/_3$ derselben sofort in kochendes Wasser geworfen. Nach ungefähr halbstündigem Kochen wird sie fein zerhackt und nochmals mit kochendem Wasser extrahirt, die vereinigten Extracte alsdann auf Benzoesäure und Hippursäure verarbeitet. Der Rest der Leber wurde direct zerhackt und erst eine Stunde später mit Wasser angerührt und aufgekocht. Magen und Darm werden ebenfalls bald nach dem Tode in kochendes Wasser gebracht, der Darminhalt in ein Becherglas aufgefangen, mit Alkohol übergossen und gesondert untersucht.

Es wurde alsdann gefunden

im Blute (nach der Aufnahme des Rückstandes von dem Alkoholextract in Wasser entstand eine Emulsion, welche äusserst langsam filtrirte; es wurde daher nur ein Theil des Filtrats mit Aether ausgeschüttelt. In diesem gefunden:

	ca. 3	Mgrm.	Benzoesäure
	16	=	Hippursäure);
in der ersten Leberportion:	12,5	=	Benzoesäure
	27	=	Hippursäure;
in der zweiten Leberportion:	5,8	=	Benzoesäure
	14	=	Hippursäure.

im Magen und Darm: 4,6 Mgrm. Benzoesäure
54 " Hippursäure.

Im Darminhalt liessen sich nur zweifelhafte Spuren von Benzoesäure nachweisen.

Versuch 4. Dieser Versuch wird in gleicher Weise und mit denselben Cautelen ausgeführt, wie der vorige, und ergibt die Anwesenheit von Benzoesäure im Blute, wie in der Leber. Eine quantitative Bestimmung wurde nicht gemacht.

Die angeführten Versuche sind jedenfalls als beweisend zu betrachten. Der relativ grössere Benzoesäuregehalt der Leber, der sich in Versuch 2 und 3 ergeben hatte, könnte vielleicht darauf zu beziehen sein, dass dieses Organ bei der Spaltung vorwiegend betheiligt ist, was mit den Angaben Schmiedeberg's übereinstimmen würde. Die Möglichkeit, dass die Spaltung durch Vermittelung der Darmfäulniss zu Stande gekommen sei, wie Meissner und Shepard[1]) in einem ähnlichen Falle angenommen haben, ist von der Hand zu weisen, in Anbetracht der verhältnissmässig geringen Menge von Benzoesäure, welche sich im Magen und Darm nachweisen liess, und der fast vollständigen Abwesenheit derselben im Darminhalte.

Es unterliegt somit keinem Zweifel, dass bei Hunden eine Spaltung der Hippursäure während des Lebens zu Stande kommt. Die Intensität dieser Spaltung scheint zwar, wenn man nach den gewonnenen Mengen von Benzoesäure urtheilen soll, nicht gerade eine bedeutende zu sein, doch ist dieses vielleicht auch zum Theil auf die geringe Concentration der Hippursäure an den Orten, an welchen der Vorgang der Spaltung abläuft, zu beziehen. Wenigstens war in dem folgenden Versuche, in welchem eine grössere Menge Hippursäure auf einmal in den Kreislauf eingeführt wurde, auch die Menge der erhaltenen Benzoesäure eine grössere.

Versuch 5. Einem Hunde von 5050 Grm. Gewicht werden in Aethernarkose beide Nieren exstirpirt und darauf 12,0 Grm. Hippursäure als Natronsalz in 48 C.-Ctm. mit kohlensaurem Natron alkalisch gemachter Lösung in eine Vene injicirt.

Das Thier erscheint zunächst sehr angegriffen, erholt sich jedoch sehr bald und ist nach einiger Zeit ziemlich munter. Nach 6 Stunden wird es getödtet. Das Blut (230 C.-Ctm.) wird direct in Alkohol aufgefangen, die Leber, sowie Magen und Darm sofort in kochendes Wasser gebracht. — Bei der Verarbeitung des Blutes (vgl. Versuch 3) wurde diesmal, um das Fett zu entfernen, in der Weise verfahren, dass der Rückstand vom Alkoholextracte in Wasser aufgenommen und zunächst in alka-

1) Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure im thierischen Organismus. Hannover 1866.

lischer Lösung mit Aether wiederholt geschüttelt wurde, so lange bis der Aether nichts mehr aufnahm. Alsdann wurde die Lösung mit Salzsäure angesäuert, worauf sie klar und schnell filtrirte, das Filtrat in gewöhnlicher Weise zuerst mit Aether, dann mit Essigäther ausgeschüttelt. Die Benzoesäure nach Verdunsten des Petroläthers in warmem Wasser aufgenommen, filtrirt und aus dem Filtrat durch erneutes Ausschütteln mit Aether in absolut reinem Zustande gewonnen.

Es wurden gefunden

im Blute:	34	Mgrm.	Benzoesäure
	535	=	Hippursäure;
in der Leber:	22	=	Benzoesäure
	148	=	Hippursäure;
im Magen und Darm:	24	=	Benzoesäure
	347	=	Hippursäure.

Uebrigens kann, wie auch schon Schmiedeberg betont hat, die Menge der gefundenen Benzoesäure nicht ohne Weiteres als ein Maassstab für die Intensität der Spaltung angesehen werden. Es wäre die Möglichkeit ins Auge zu fassen, dass in dem Auftreten der Benzoesäure nur das Ueberwiegen der Spaltung über die Synthese Ausdruck findet, dass also im Organismus des nephrotomirten Hundes die Spaltung energischer vor sich geht, als die Synthese, während beim nephrotomirten Kaninchen das Verhältniss ein umgekehrtes ist. Es findet sich daher bei ersterem nach Einführung von Benzoesäure und Glykokoll keine Hippursäure, bei letzterem nach Einführung von Hippursäure keine Benzoesäure. Daraus dürfte man aber zunächst ebenso wenig folgern, dass im Organismus des Hundes ausserhalb der Niere die Synthese nicht zu Stande kommt, wie der Schluss gerechtfertigt wäre, dass im Organismus des Kaninchens die Spaltung nicht stattfindet.

Folgender Versuch beweist, dass das Benzylamin in den Organen des Kaninchens gespalten wird.

Versuch 6. Einem gesunden Kaninchen werden die Nieren exstirpirt und darauf 0,5 Benzylamin als Chlorhydrat in 5 C.-Ctm. Lösung subcutan injicirt. Nach 3 Stunden abermalige Injection von 0,5 Benzylamin. Nach weiteren 3 Stunden wird das Thier durch Verbluten getödtet, das Blut und die Leber sofort in Untersuchung genommen.

Gefunden im Blute:	4	Mgrm.	Benzoesäure
	22	=	Hippursäure;
in der Leber:	2—3	=	Benzoesäure
	17	=	Hippursäure.

Der Vorgang kann hier wohl nur in der Weise gedacht werden, dass zunächst durch Oxydation des abgespaltenen Benzylalkohols Benzoesäure gebildet wurde, welche weiterhin in Hippursäure verwandelt wurde. Diese Synthese ging nun offenbar mit solcher Ener-

gie von Statten, dass nur wenig Benzoesäure unverändert im Organismus kreiste. Denken wir uns nun, dass die Spaltung der Hippursäure etwas langsamer vor sich geht, als die des Benzylamins, so könnte die synthetische Zurückverwandlung der Spaltungsproducte so rasch verlaufen, dass die Benzoesäure sich vollständig dem Nachweise entzöge. Andererseits muss aber auch die Möglichkeit berücksichtigt werden, dass die Spaltung der Hippursäure unter anderen Bedingungen stattfindet, als diejenige des Benzylamins, und dass diese Bedingungen im Organismus der Herbivoren nicht verwirklicht sind.

Näheren Aufschluss über diese Verhältnisse durfte man est dann erwarten, wenn es gelang, einen genaueren Einblick in die Vorgänge bei den Spaltungsprocessen überhaupt zu gewinnen. Als das geeignetste Verfahren erschien für diesen Zweck die Anstellung von Fermentationsversuchen.

Hippursäurespaltung durch Fermentwirkung.

Es war zunächst wohl am zweckmässigsten, für die Fermentationsversuche das möglichst isolirte Ferment zu verwenden. Herr Prof. Schmiedeberg hatte mir zu diesem Behufe eine grössere Quantität histozymhaltiger Substanz freundlichst überlassen. Zu unserer Ueberraschung erwies sich jedoch dieselbe als vollkommen unwirksam. Es konnte zu einer mit kohlensaurem Natron alkalisch gemachten wässerigen Lösung dieser Substanz hippursaures Natron zugesetzt werden und 18, selbst 24 Stunden stehen bleiben, ohne dass sich alsdann auch nur eine Spur von Benzoesäure hätte nachweisen lassen. Das Ferment war vor ungefähr Jahresfrist aus einer grösseren Quantität Schweinsnieren dargestellt und damals als sehr wirksam befunden; im Laufe der Zeit hatte es sich offenbar zersetzt und seine Wirksamkeit eingebüsst.

So bedauerlich diese Thatsache an sich zunächst sein mochte, so schien sie jedenfalls dafür zu sprechen, dass die ursprüngliche Wirksamkeit des Ferments nicht durch Fäulniss im gewöhnlichen Sinne des Wortes vorgetäuscht werden konnte. Die Flüssigkeit war gleichzeitig und an demselben Orte mit verschiedenen Arten von Organbrei aufgestellt, die zum Theil ausgiebige Fermentation zeigten; die Möglichkeit des Eindringens von Fäulnisskeimen aus der Laboratoriumsluft lag für diese Flüssigkeit in demselben Grade vor, wie für die anderen — und doch fand hier keine Spaltung statt, während dieselbe Substanz, frisch dargestellt, sehr wohl im Stande war, die Hippursäure zu zerlegen.

In demselben Sinne, wie diese Beobachtung, lassen sich auch die negativen Resultate verwerthen, welche regelmässig bei Fermentationsversuchen mit gewissen thierischen Organen erhalten wurden. Es sprechen dieselben dafür, dass die regelmässige Wirksamkeit bestimmter anderer Organe nicht auf das Eindringen von Fäulnisskeimen von aussen her bezogen werden kann. Der Umstand, dass die verschiedenen thierischen Organe nicht einen gleich günstigen Boden für die Entwicklung niederer Organismen bilden, genügt nicht, um die Thatsache zu erklären, dass Organe, welche notorisch sehr leicht in Fäulniss übergehen, wie z. B. das Pankreas des Rindes, in frischem Zustande die Hippursäure zu spalten nicht vermögen, während solche, die viel schwerer faulen, wie die Niere des Schweines, bereits nach wenigen Stunden erhebliche Quantitäten Hippursäure in Benzoesäure überzuführen im Stande sind. Mag man daher auch zunächst die Frage offen lassen, ob bei all diesen Fermentationsversuchen blos eine postmortale Erscheinung zur Geltung kommt, oder ob es sich hierbei um Vorgänge handelt, die identisch sind mit denjenigen, welche die Spaltung im lebenden Organismus vermitteln, jedenfalls können es immer nur Vorgänge specifischer Art sein, die eine eigenthümliche Eigenschaft bestimmter Organe bilden, Vorgänge, welche von dem der gewöhnlichen Fäulniss sehr verschieden sind.

Diese Vorgänge sind nicht abhängig von den vitalen Functionen der lebenden Organzellen, sie sind vielmehr gebunden an die Gegenwart bestimmter Stoffe, welche sich aus den Organen extrahiren lassen und welche daher zu den nicht-organisirten Fermenten zu zählen sind. Die Isolirung des hier in Rede stehenden Ferments scheint allerdings etwas schwieriger zu sein, als die der übrigen bekannten Enzyme. Schmiedeberg hat bereits die Bemerkung gemacht, dass die durch Erhärtung unter Alkohol und nachträgliche Extraction mit Wasser gewonnenen Massen häufig von vorneherein unwirksam sind; mir gelang es überhaupt nicht, auf diesem Wege wirksames Ferment zu erhalten. Dagegen wurde mittelst der durch Glycerinextraction und Alkoholfällung dargestellten Substanz regelmässig Hippursäurespaltung erzielt. Am ausgiebigsten fiel die Spaltung aus, wenn das hippursaure Natron direct zu dem mit Wasser verdünnten Glycerinextract zugesetzt wurde. — Dergleichen wirksame Glycerinextracte konnten aber nur von solchen Organen erhalten werden, welche auch bei einfachem Zusatz des hippursauren Salzes zu dem zerhackten Organbrei eine Spaltung zu bewirken vermochten. Dagegen erwiesen sich sowohl die Alkoholniederschläge von den

Glycerinextracten, wie die Glycerinextracte selbst als vollständig indifferent, wenn sie aus Organen gewonnen waren, welche auch im frischen Zustande die Hippursäure nicht spalteten.

In Anbetracht dieser Thatsache, und da es zu umständlich gewesen wäre, für jeden Versuch das Ferment frisch zu isoliren, wurden die meisten Versuche in der Weise angestellt, dass die zu untersuchenden Organe fein zerhackt wurden und alsdann zu dem Organbrei Hippursäure als Natronsalz in schwach alkalischer Lösung zugesetzt wurde. Um einen einigermaassen richtigen Maassstab für die Beurtheilung der Intensität der Spaltung zu gewinnen, wurde eine annähernd gleiche Concentration der zu untersuchenden Flüssigkeiten hergestellt, und zwar wurde in der Regel auf 50 Grm. Organbrei 0,5 Hippursäure in 50 C.-Ctm. Wasser zugesetzt. Reichte die disponible Menge des Organbreies nicht aus, so wurde auch entsprechend weniger von der Hippursäurelösung zugesetzt. Diese Lösung musste entweder für jeden Versuch frisch bereitet werden, oder mindestens vorher auf die Abwesenheit von Benzoesäure geprüft werden, da es bei längerem Stehen derselben leicht vorkam, dass sie sich durch Schimmelbildung trübte und dann von vorneherein Benzoesäure enthielt. War die Lösung klar geblieben, so erwies sie sich auch stets frei von Benzoesäure.

Es wurde nun zunächst eine Reihe von Fermentationsversuchen mit Schweinsnieren ausgeführt, da diese Organe, wie Schmiedeberg gezeigt hatte, in besonders hohem Grade die Fähigkeit besitzen, Hippursäure zu spalten und überdies ein jederzeit leicht in grösserer Quantität zu beschaffendes Untersuchungsmaterial darstellen.

Folgende Versuche sollten dazu dienen, den Einfluss verschiedener Antiseptica auf die Hippursäurespaltung zu prüfen.

Versuch 1. Zwei Schweinsnieren werden zerhackt und davon 4 Proben à 50 Grm. mit 0,5 Hippursäure bei einer Zimmertemperatur von 20—22° C. 17 Stunden stehen gelassen. Davon bleibt eine Probe ohne weiteren Zusatz, zu den drei übrigen wird zugesetzt: 0,2 Chinin. hydrochlor., 0,5 Thymol und 1,0 Carbolsäure.

Es wird gefunden:

in Probe a) ohne Zusatz	. . . .	0,158	Benzoesäure
= = b) mit = von 0,2 Chinin	. . .	0,162	=
= = c) = = = 0,5 Thymol	. . .	0,125	=
= = d) = = = 1,0 Phenol	. . .	0,097	=

Versuch 2. Es werden wie bei dem ersten Versuche 4 Proben von zerhackten Schweinsnieren 18 Stunden bei einer Temperatur von 24° C. stehen gelassen. Davon bleibt:

a) ohne Zusatz	. . . . .	in dieser gefunden	0,212	Benzoesäure
b) = =	. . . . . .	= = =	0,191	=
c) mit =	von 0,5 Chinin. hydrochl.	=	0,126	=
d) = =	= 3,0 Carbolsäure	=	0,011	=

Versuch 3. Zwei Schweinsnieren werden zerhackt und von dem Brei 3 Proben mit je 0,5 Hippursäure versetzt. Davon bleibt eine ohne weiteren Zusatz und wird bereits nach 5 Stunden verarbeitet; die beiden anderen bleiben 18 Stunden bei einer Zimmertemperatur von 17—18° C. stehen, und zwar eine ebenfalls ohne Zusatz, die zweite mit Zusatz von 0,1 Sublimat.

Es wird gefunden:

in Probe a) ohne Zusatz	nach 5 Stunden		0,059	Benzoesäure
= = b) = =	= 18 =		0,168	=
= = c) mit =	von 0,1 Sublimat		0,095	=

Versuch 4. Von einer Schweinsniere werden 2 Proben im Brütofen bei 37° C. aufgestellt. Nach 5 Stunden werden dieselben verarbeitet und alsdann gefunden:

in Probe a) ohne Zusatz	. . . .	0,154	Benzoesäure
= = b) mit =	von 0,1 Sublimat	0,127	=

Versuch 5. Zwei Proben von einer Schweinsniere stehen 4 Stunden im Brütofen bei 36° C. Alsdann gefunden:

in Probe a) ohne Zusatz	. . . .	0,073	Benzoesäure
= = b) mit =	von 5,0 Borsäure	0,037	=

Es erhellt aus diesen Versuchen, dass *die Hippursäurespaltung zwar durch Zusatz von fäulnisshemmenden Substanzen ein wenig beeinträchtigt werden kann, dass sie aber immer noch in ziemlich intensivem Grade stattfindet*, selbst wenn diese Substanzen in einer Concentration hinzugefügt werden, bei welcher von einer gedeihlichen Entwicklung von Fäulnissorganismen kaum mehr die Rede sein kann. Dass sehr starke Concentrationsgrade gewisser Antiseptica die fermentative Spaltung hemmen müssen, ist selbstverständlich; so findet z. B. in einer 3proc. Carbolsäurelösung bereits eine so erhebliche Eiweisscoagulation statt, dass eine hochgradige Beeinträchtigung der Fermentwirkung eine nothwendige Folge sein muss.

Aus Versuch 3 scheint übrigens zu folgen, dass *die Spaltung im Beginne des Fermentationsversuches energischer vor sich geht, als im weiteren Verlaufe desselben.* Auch folgender Versuch scheint dafür zu sprechen, dass nach einiger Zeit, namentlich mit dem Eintritt von Fäulniss die Intensität der Spaltung abnimmt.

Versuch 6. Von zerhackten Schweinsnieren wird eine Probe sofort mit 0,5 Hippursäure versetzt und bleibt 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen.

In derselben gefunden 0,186 Benzoesäure.

Eine 2. Probe von denselben Nieren bleibt 2 Tage stehen, bis deutlicher Fäulnissgeruch auftritt. Alsdann wird dieselbe mit 0,5 Hippursäure versetzt und noch 21 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

In dieser gefunden 0,147 Benzoesäure.

Eine 3. Probe von denselben Nieren wird erst nach 5 Tagen mit 0,5 Hippursäure versetzt und bleibt alsdann 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen.

Hierin gefunden 0,105 Benzoesäure.

Es kann selbstverständlich nicht mit Bestimmtheit behauptet werden, dass es sich hier um eine Zerstörung des Ferments unter dem Einflusse der Fäulniss gehandelt hat. Es ist auch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die Anhäufung von gewissen Fäulnissproducten auf die weitere Fermentation hemmend eingewirkt habe. Indess ist diese letztere Annahme nicht gerade die wahrscheinlichere, da Organe, welche in frischem Zustande die Hippursäure nicht spalten, eine Zersetzung derselben bewirken, nachdem sie mehrere Tage der Fäulniss überlassen werden, und daher diese letztere an sich weit eher geeignet sein müsste, eine Spaltung zu fördern als zu verhindern.

Einige weitere Versuche mit Schweinsnieren bestätigten die bereits aus Versuch 4 und 5 ersichtliche Thatsache, dass die Erwärmung auf Körpertemperatur die Spaltung erheblich beschleunige. Es mag hier noch folgendes Beispiel angeführt werden.

Versuch 7. Von einer Schweinsniere wird eine Probe mit 0,5 Hippursäure 16 Stunden bei 37—38° C. im Brütofen stehen gelassen. Eine zweite Probe von derselben Niere steht ebenso lange bei einer Zimmertemperatur von 16—18° C.

Gefunden in der
1. Probe: 0,329 Benzoesäure (entsprechend 0,482 Hippursäure), keine Spur von Hippursäure.
2. " 0,190 Benzoesäure (entsprechend 0,279 Hippursäure) und 0,184 Hippursäure.

In bedeutend geringerem Grade als der Niere des Schweines kommt die Fähigkeit der Hippursäurespaltung der Leber dieses Thieres zu. Es wurde bei verschiedenen Versuchen unter sonst gleichen Bedingungen etwa $^1/_5$—$^1/_3$ der durch die entsprechende Menge von Nierensubstanz abgespaltenen Benzoesäure erhalten.

Durch Schweinsblut konnte nur dann eine sehr geringfügige Spaltung erzielt werden, wenn die Versuche auf einen längeren Zeitraum — mindestens 24 Stunden — ausgedehnt wurden. Es muss daher sehr zweifelhaft erscheinen, ob in dem normalen Blute eine Hippursäurespaltung stattfindet.

Ebenso wie das Blut verhielten sich die Muskeln des Schweines.

Vollständig negative Resultate ergaben die Fermentationsversuche mit Kaninchenorganen. Weder Nieren, noch Leber, noch Muskeln, noch Blut vermochten jemals eine Spur von Hippursäurespaltung zu bewirken, solange sie nicht in deutlich wahrnehmbare Fäulniss übergegangen waren. Auch durch Erwärmen auf Körpertemperatur konnte eine Spaltung nicht erzielt werden. Von 5 im Wesentlichen sich wenig unterscheidenden Versuchen mögen hier folgende etwas genauer angeführt werden.

Versuch 8. Ein gesundes Kaninchen wird durch Verbluten getödtet und darauf 30 C.-Ctm. Blut mit 0,3 Hippursäure, 33,0 Grm. Leber mit 0,5 Hippursäure und 7,0 Nieren mit 0,14 Hippursäure versetzt. Nach 17stündigem Stehen bei einer Zimmertemperatur von 18—20° C. werden gefunden

im Blute: keine Benzoesäure
0,257 Hippursäure;
in der Leber: keine Benzoesäure
0,492 Hippursäure;
in den Nieren: keine Benzoesäure
0,131 Hippursäure.

Versuch 9. Ein kräftiges Kaninchen wird getödtet und darauf 20,0 Grm. Leber mit 0,2 Hippursäure in 20 C.-Ctm. Lösung, 20 C.-Ctm. Blut mit 0,1 Hippursäure in 3 C.-Ctm. Lösung und 4,0 Niere mit 0,05 Hippursäure in 4 C.-Ctm. Lösung 23 Stunden bei 22° C. stehen gelassen. Drei andere vollständig analoge Proben werden 7 Stunden im Brütofen auf 37—38° C. erwärmt.

In keiner von diesen 6 Proben wird auch nur eine Spur von Benzoesäure gefunden; dagegen werden 92—96 pCt. der zugesetzten Hippursäure in schönen Krystallen wiedergewonnen.

Mit diesen Versuchen scheint eine Angabe von van de Velde und Stokvis[1]) in Widerspruch zu stehen. Dieselben fanden nach Zusatz von 0,5 Hippursäure zu frisch zerhackten Kaninchennieren und 24stündigem Erwärmen auf Körpertemperatur 35 Mgrm. freie Benzoesäure. Es lässt sich jedoch nicht verkennen, dass ein 24stündiges Erwärmen auf Körpertemperatur bereits hinreichend ist, um Fäulnissprocesse einzuleiten. Es kann daher dieser Versuch nicht auf eine Stufe mit den Versuchen an Schweinsnieren gestellt werden, bei welchen bereits nach 4 Stunden und nach Zusatz starker Antiseptica eine viel erheblichere Spaltung erhalten wurde. — Von grösserer Bedeutung wäre eine andere Angabe der genannten Autoren.[2]) Nach Zusatz von 0,75 Hippursäure zu 15 C.-Ctm. Kaninchenblut fanden sich bereits nach einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur

1) l. c. S. 208. Anmerkung. 2) Ibid. S. 210.

6,5 Mgrm. Benzoesäure. Diese Angabe steht meinem Befunde unvermittelt gegenüber; indess könnte es sich wohl auch bei dieser vereinzelten Beobachtung um irgend welche Zufälligkeiten gehandelt haben.

Es war nun auch der Einwand zu erledigen, dass die Differenz zwischen dem Verhalten der Schweinsorgane und dem der Kaninchenorgane darauf beruhe, dass die ersteren niemals so frisch zur Verarbeitung gelangten, wie die letzteren. Zwar war dieses schon von vorneherein nicht wahrscheinlich in Anbetracht der Dauer der Fermentationsversuche. Weiterhin ergaben aber auch noch einige Versuche mit Rinderorganen, welche, ebenso wie die Schweinsorgane, einem Transporte vom Schlachthause unterlagen, dass dieser Umstand hierbei sicherlich nicht maassgebend sein konnte. Die Rinderorgane verhielten sich vollkommen analog den Kaninchenorganen; auch bei ihnen war nicht eher eine Hippursäurespaltung nachweisbar, als bis deutliche Zeichen der Fäulniss auftraten.

Die Untersuchung von Hundeorganen ergab zunächst, in Bestätigung der Schmiedeberg'schen Angabe, dass die Hundeniere die Fähigkeit besitzt, Hippursäure zu spalten, wenn auch in weniger intensivem Grade, als die Niere des Schweines. Die Spaltung konnte ebenfalls durch Erwärmen auf Körpertemperatur befördert werden und wurde durch Zusatz von 2 pCt. Carbolsäure nur wenig beeinträchtigt. Ein Glycerinextract aus Hundenieren vermochte, ebenso wie der aus demselben gewonnene Alkoholniederschlag, Hippursäurespaltung zu bewirken.

Fermentationsversuche mit Hundeleber, welche 5mal angestellt wurden, ergaben dagegen niemals eine Zerlegung der Hippursäure. Den Widerspruch, der in diesem Befunde gegenüber den Angaben Schmiedeberg's liegt, der einen sehr reichlichen Histozymgehalt in der Hundeleber constatirt hatte, vermag ich nicht in ausreichender Weise zu erklären, um so mehr, als die Versuche an lebenden Thieren für eine Betheiligung der Leber an der Hippursäurespaltung zu sprechen schienen.

Ausserdem wurden noch untersucht: Hundeblut, -Milz und -Muskeln. Dieselben erwiesen sich sämmtlich als unfähig, Hippursäure zu spalten.

Aus Vorstehendem ergeben sich Momente genug, welche es gestatten, den Einfluss einer durch Entwicklung von aussen eingedrungener Keime bedingten Fäulniss bei den Fermentationsversuchen

auszuschliessen und dafür sprechen, dass die Fähigkeit, Hippursäure zu spalten, eine Eigenschaft ist, welche auf der Gegenwart eines eigenartigen Enzyms beruht und welche nicht allen thierischen Organen in gleicher Weise zukommt. Kehren wir nun zu der Frage zurück, ob dieses Ferment auch die intra vitam beobachtete Hippursäurespaltung bewirke, so lässt sich dieselbe nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit im bejahenden Sinne beantworten. Hält man die beiden Thatsachen nebeneinander, dass einerseits eine Hippursäurespaltung während des Lebens vorkommt, und dass andererseits eine solche Spaltung durch ein aus thierischen Organen darstellbares Ferment bewirkt werden kann, so liegt es sehr nahe, diese Erscheinungen in einen ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Die Beobachtung, dass die hippursäurespaltende Wirkung dieses Ferments nicht zu Tage tritt an den Organen des Kaninchens, eines Thieres, bei welchem auch während des Lebens diese Spaltung nicht constatirt werden kann, würde sehr zu Gunsten der obigen Annahme sprechen. Dem gegenüber steht jedoch der auffällige Befund, dass von den Organen des Hundes das einzige, an welchem sich die Gegenwart des fraglichen Ferments mit Sicherheit nachweisen liess, die Niere ist, gerade dasjenige Organ, nach dessen Exstirpation die Spaltung im lebenden Organismus sich bemerkbar machte. Es könnte dieser Widerspruch nur durch die Annahme erklärt werden, dass die Verhältnisse bei der postmortalen Fermentation weniger günstig liegen, als im lebenden Körper, und dass deshalb ein an sich geringes Spaltungsvermögen an dem todten Organbrei nicht mehr zum Ausdruck gelangt. — Sollte diese Annahme richtig sein, so müsste man erwarten, dass der Organismus des Schweines in ganz besonderem Grade befähigt sei, Spaltungen zu bewirken. Stoffwechselversuche an diesem Thiere könnten möglicherweise darüber Aufklärung verschaffen. Berücksichtigt man die ausserordentliche Neigung des Schweinekörpers zum Fettansatz, so darf man es vielleicht auch von vorneherein als nicht ganz unwahrscheinlich betrachten, dass in demselben die Spaltungen mit grösserer Energie vor sich gehen, als andere Stoffwechselprocesse — zunächst als die Oxydationen, vielleicht aber auch als die Synthesen, wenn die Anschauung berechtigt ist, dass die Oxydation nur eine besondere Art von Synthese ist.[1])

Einstweilen darf jedenfalls die hier vorliegende Frage noch nicht als erledigt betrachten werden.

---

1) Schmiedeberg, Ueber Oxydationen und Synthesen im Thierkörper. Dieses Archiv. Bd. XIV. S. 288. 1881.

Es mögen nun im Folgenden noch einige Versuchsreihen angeführt werden, welche zwar weit entfernt davon sind, die angeregten Fragen zu lösen, welche fortzusetzen ich aber augenblicklich nicht in der Lage bin.

Versuche über Spaltung von Benzylamin.

Die Experimente an nephrektomirten Kaninchen hatten ergeben, dass, während eine Spaltung der Hippursäure im Organismus dieses Thieres nicht zu Stande kommt, eingeführtes Benzylamin sehr wohl gespalten werden kann. Es sollten nun die nachstehenden Versuche dazu dienen, nähere Aufklärung über den Ort und die Bedingungen dieser Spaltung des Benzylamins zu verschaffen.

Versuch 1. Ein kräftiges Kaninchen wird durch Verbluten getödtet. Leber, Nieren, Lungen und eine Portion Muskeln (zusammen ca. 100 Grm.) werden sofort zerhackt und mit ca. 30. C.-Ctm. des defibrinirten Blutes zu einem Brei angerührt, zu welchem 0,5 Benzylamin als Chlorhydrat zugesetzt wird. Durch das Gemenge wird alsdann mittelst eines Wasserstrahlgebläses fortwährend Luft in starkem Strome durchgeleitet. — Bereits nach wenigen Minuten macht sich ein eigenthümlicher aromatischer, an bittere Mandeln erinnernder Geruch bemerkbar. Nach 23 Stunden wird das Gemisch verarbeitet.

Gefunden **0,116** Benzoesäure, keine Hippursäure.

Versuch 2. Ein Kaninchen wird getödtet, die Leber sofort nach dem Tode des Thieres zerhackt und, da die gewonnene Blutmenge sehr klein war, mit 100 C.-Ctm. frischem defibrinirten Kalbsblut vermischt und nach Zusatz von 0,3 salzsaurem Benzylamin 6 Stunden lang bei einer Temperatur von 22—23° C. einem starken Luftstrome ausgesetzt.

Alsdann gefunden **0,041** Benzoesäure, keine Hippursäure.

Zur Controle wurden 130 C.-Ctm. von demselben Kalbsblut mit 0,3 Benzylamin ebenfalls 6 Stunden einem Luftstrome ausgesetzt. Es liess sich alsdann keine Spur von Benzoesäure nachweisen, auch war von einem charakteristischen Geruch nichts zu bemerken.

Versuch 3. Durch ein Gemenge von 50,0 Grm. frischer zerhackter Hundeleber mit 100 C.-Ctm. Hundeblut und 0,5 Benzylamin als Chlorhydrat wird 17 Stunden lang Luft durchgeleitet.

Gefunden **0,048** Benzoesäure, keine Hippursäure.

Versuch 4. Von einem durch Verbluten getödteten Hunde werden 40 Grm. Nieren zerhackt und mit 200 C.-Ctm. Blut und 0,5 Benzylamin vermischt. Durch das Gemisch wird 18 Stunden lang Luft durchgeblasen. Nach kurzer Zeit deutlicher aromatischer Geruch.

Gefunden **0,018** Benzoesäure, keine Hippursäure.

Von dem Blute desselben Hundes werden 240 C.-Ctm. mit 0,5 Benzylamin versetzt und gleichfalls 18 Stunden lang einem Luftstrome ausgesetzt. Die Untersuchung ergab keine Spur von Benzoesäure.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass eine Spaltung des Benzylamins durch verschiedene Organe bewirkt werden kann, welche die Hippursäure nicht zu spalten vermögen, und dass ferner das Blut allein diese Spaltung nicht veranlasst. Ob hier aber ebenfalls der Einfluss eines in den Organen enthaltenen Ferments zur Geltung kommt, das lässt sich in Anbetracht der Versuchsanordnung nicht mit Bestimmtheit entscheiden. Diese Anordnung erschien nothwendig, weil das Spaltungsproduct des Benzylamins, der Benzylalkohol, in kleinen Mengen ohne vorausgegangene Oxydation nicht nachweisbar ist. Durch die gleichzeitige Einwirkung der Gewebszellen und des Blutsauerstoffes wird diese Oxydation zwar mit Leichtigkeit bewirkt, es ist aber nicht ausgeschlossen, dass unter solchen Verhältnissen auch die Spaltung als eine Function der lebenden Organzellen zu betrachten ist. Wenigstens wissen wir aus den Versuchen von Kochs[1]), dass unter den gegebenen Bedingungen die Synthese der Hippursäure, als unzweifelhafte Aeusserung des Zellenlebens, zu Stande kommt. — (Dass übrigens bei den obigen Versuchen nur Benzoesäure und keine Spur von Hippursäure vorgefunden wurde, ist jedenfalls auf die Abwesenheit von Glykokoll zu beziehen.)

Zu bemerken wäre noch, dass der Befund in Versuch 4 geeignet erscheint, die Bedeutung einiger Versuche Schmiedeberg's in Frage zu stellen. Derselbe hatte gefunden, dass die Hundeniere, welche gewöhnlich bei den Durchleitungsversuchen keine Benzoesäure aus dem Benzylamin bildete, diese Umwandlung zu bewirken im Stande war, nachdem eine aus Schweinsnieren gewonnene Fermentlösung dem zur Durchleitung bestimmten Blute zugesetzt war. Aus dem angeführten Versuche ist jedoch ersichtlich, dass gelegentlich die Hundeniere in Gegenwart von Hundeblut auch ohne weiteren Fermentzusatz das Benzylamin zu spalten vermag — dass also mindestens individuelle Verschiedenheiten in dieser Beziehung in Betracht kommen können. Diese individuellen Differenzen mögen vielleicht durch einen verschieden grossen Gehalt an Histozym bedingt sein, indess fehlen für diese Annahme noch sichere Beweise.

Versuche an fiebernden Thieren.

Wenn die Spaltung des Benzylamins gleichfalls durch das sogenannte Histozym vermittelt wurde, so lag es nahe, anzunehmen, dass für diese Spaltung eine weniger intensive Fermentwirkung

1) Ueber eine Methode zur Bestimmung der Topographie des Chemismus im thierischen Körper. Pflüger's Archiv. Bd. 20. S. 64. 1879.

nöthig sei, als für die Zerlegung der Hippursäure, und dass daher solche Organe, welche einen geringen Histozymgehalt besitzen, den erstgenannten Spaltungsprocess bewirken könnten, während die Intensität ihrer Fermentwirkung für die Hippursäurezerlegung nicht ausreichte. War diese Annahme richtig, so durfte man vielleicht erwarten, dass bei einer künstlichen Steigerung der Fermentmenge oder bei besonders günstigen Bedingungen für die Einwirkung desselben die Fähigkeit der Hippursäurespaltung auch an solchen Organen auftreten werde, welchen in der Regel diese Fähigkeit nicht zukommt. — Es ist bereits oben erwähnt, dass durch Erwärmung auf Körpertemperatur — ein Moment, welches sehr geeignet ist, die Fermentation zu fördern — eine Hippursäurespaltung durch Kaninchenorgane nicht erzielt werden konnte. Es war nun aus verschiedenen Gründen nicht unwahrscheinlich, dass eine solche Spaltung erreicht werden könnte, wenn das Versuchsthier in einen fieberhaften Zustand versetzt würde. Zunächst sprachen für diese Möglichkeit die Angaben von Weyl und Anrep, welche nachgewiesen zu haben schienen, dass bei Kaninchen während des Fiebers freie Benzoesäure im Harn auftrete. Ausserdem aber ist es bekannt, dass während des Fiebers ein erhöhter Zerfall von stickstoffhaltigen Gewebsbestandtheilen stattfindet. Wenn daher der Stoffumsatz überhaupt durch das Histozym vermittelt wird, so muss im Fieber entweder die Quantität des Ferments vermehrt, oder die Intensität seiner Wirkung gesteigert sein, gleichgültig, ob die Erhöhung des Stoffumsatzes Ursache oder Folge des Fiebers sei.

In Rücksicht auf diese Erwägungen wurde nun folgender Versuch angestellt.

Einem Kaninchen von 1600 Grm. Gewicht wird 1 C.-Ctm. einer putriden Flüssigkeit (Fleischinfus) subcutan injicirt.

Körpertemperatur vor der Injection 39,6°
am folgenden Tage Vormittags . . 41,2°
Nachmittags 4 Uhr. . . . . . . 41,5°.

Nun werden dem Thiere beide Nieren exstirpirt und 1,0 Hippursäure als Natronsalz subcutan injicirt.

Körpertemperatur Nachmittags 5 Uhr 38,5°, 6 Uhr 38,6°, 7 Uhr 39,1°. Jetzt wird das Thier durch Verbluten getödtet und das Blut, die Leber und eine Portion Muskeln (im Ganzen ca. 300 Grm.) sofort in Untersuchung genommen.

Gefunden nur Hippursäure, keine Spur von Benzoesäure.

Dieser Versuch ergab somit ein negatives Resultat. Indess muss berücksichtigt werden, dass nach der Nierenexstirpation die Körpertemperatur beträchtlich gesunken war, dass also unzweifelhaft ein

Collapszustand bestand, während dessen die Stoffwechselvorgänge überhaupt darniederlagen. Es war daher dieser Versuch nicht geeignet, die vorliegende Frage zu beantworten.

Nun wurden noch drei Versuche in der Weise angestellt, dass Kaninchen durch Injection von putriden Substanzen fiebernd[1]) gemacht, auf der Höhe der Fiebertemperaturen durch Verbluten getödtet wurden und das Blut, die Leber und die Nieren sofort zur Fermentation aufgestellt wurden. In keinem von diesen 3 Versuchen liess sich Benzoesäure nachweisen.

Es erscheint demgemäss nicht wahrscheinlich, dass durch das Fieber (wenigstens nicht durch septisches Fieber) eine nachweisbare Spaltung der Hippursäure im Organismus des Kaninchens bewirkt werden kann, womit alle Schlussfolgerungen, welche im entgegengesetzten Falle hieraus hätten gezogen werden können, hinfällig werden. — Doch darf dieses Resultat nicht ohne Weiteres auf andere Substanzen übertragen werden.

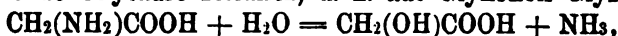
Versuche über Spaltung von Amidosäuren.

Wenn man voraussetzte, dass das Histozym von allgemeiner Bedeutung für die Umsetzung der stickstoffhaltigen Körperbestandtheile sei, so musste es von grösstem Interesse sein, den Einfluss desselben auf die Amidosäuren kennen zu lernen. Wir wissen, dass diese Körper durch Zersetzung der Eiweissstoffe ausserhalb des Organismus erhalten werden können, und da diese Zersetzung nur in bestimmten, durch die Gruppirung der Atome vorgezeichneten Spaltungsrichtungen stattfinden kann, dürfen wir mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass auch bei der physiologischen Umwandlung der Eiweissstoffe im Organismus die Amidosäuren als Zwischenstufen auftreten müssen. Gegen diese Annahme sind zwar in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten Einwände gemacht worden, jedoch sind dieselben, wie neuerdings noch Jaffé[2]) ausgeführt hat, vorläufig nicht geeignet, die bisherige Anschauung von der Bedeutung dieser Körper als normaler Spaltungsproducte der Albuminate zu widerlegen. Mag aber auch die Frage nach der Entstehung der Amidosäuren im Organismus vor der Hand noch als eine offene betrachtet werden, über das weitere Schicksal derselben sind wir, wenigstens in Bezug auf einige der hierher gehörenden Körper, genügend

1) Die Temperaturen waren gestiegen in Versuch I von 39,4° auf 42,0°; in Versuch II von 39,2° auf 40,6°; in Versuch III von 39,6° auf 40,8°.

2) Ueber die Tyrosinhydantoinsäure. Zeitschrift für physiolog. Chemie. 1883. Bd. VII. S. 306.

unterrichtet. Wir wissen z. B., dass Glykokoll und Leucin im Körper in Harnstoff umgewandelt werden. Diese Umwandlung findet wahrscheinlich in der Weise statt, dass zunächst Ammoniak abgespalten wird, welches weiterhin mit Kohlensäure die Synthese zu Harnstoff eingeht, während der stickstofffreie Rest oxydirt wird. Es muss also die Amidosäure unter Wasseraufnahme in Ammoniak und die entsprechende Oxysäure zerfallen, d. h. aus Glykokoll Glykolsäure



$$CH_2(NH_2)COOH + H_2O = CH_2(OH)COOH + NH_3,$$

aus Leucin Leucinsäure entstehen,



$$C_5H_{10}(NH_2)COOH + H_2O = C_5H_{10}(OH)COOH + NH_3.$$

Im lebenden Organismus kann dieser Spaltungsprocess nicht verfolgt werden, weil die entstehenden Spaltungsproducte sofort weitere Veränderungen erfahren, dagegen dürfte man vielleicht erwarten, dass es gelingen werde, durch Fermentationsversuche diese Spaltung zum Ausdruck zu bringen.

Die Versuche, die ich bisher in dieser Richtung angestellt habe, haben vorläufig die eben ausgesprochene Erwartung nicht bestätigt.

Es wurde bald zu zerhackten Schweinsnieren, bald zu Fermentlösungen, welche aus diesen Organen gewonnen waren, Glykokoll oder Leucin zugesetzt, und es gelang nicht, Glykolsäure oder Leucinsäure mit Sicherheit nachzuweisen. Doch soll hier auf diese Versuche kein grosser Werth gelegt werden, da dieselben vielleicht nicht in genügend grossem Maassstabe ausgeführt wurden und auch die Methoden für den Nachweis der betreffenden Säuren nicht in ausreichender Weise auf ihre Zuverlässigkeit geprüft wurden. Es mag daher die endgültige Entscheidung dieser Frage noch späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

XVIII.

Ueber subcutane Eiseninjectionen.

Von

Dr. Glaevecke,

erstem Assistenzarzt an der medicinischen Klinik zu Kiel.

Um zunächst am Thierorganismus die Resorption von Eisensalzen, sowie den Verbleib und die Ausscheidung des dem Körper zugeführten Eisens zu untersuchen, habe ich Kaninchen verschiedene Eisensalze in verschieden grossen Dosen subcutan injicirt, dann den Urin der Thiere sorgfältig, mit allen Cautelen zur Verhütung künstlicher Eisenbeimengungen, aufgefangen, um ihn auf Fe zu prüfen, und schliesslich die Thiere nach verschieden langer Zeit getödtet, um ihre Organe mikrochemisch auf Fe nach der von Quincke[1]) angegebenen Methode mit Schwefelammonium zu untersuchen. Die hierbei gefundenen Resultate habe ich ausführlicher in meiner Dissertation[2]) niedergelegt, weshalb ich sie hier nur kurz zusammengedrängt wiedergeben will.

Meine Versuchsreihe umfasst im Ganzen 20 Thiere, die von 1 Stunde bis zu 14 Tagen nach der Injection gelebt haben, und die von mir injicirten Dosen schwanken zwischen 0,12 und 1 Grm. Eisensalz, d. h. wenn man daraus das metallische Fe pro Kilo Kaninchen berechnet, zwischen 0,015 und 0,176 Fe pro Kilo Kaninchen. Von allen versuchten organischen und anorganischen Eisensalzen wird, subcutan gegeben, Ferrum citricum oxydatum am besten und sichersten resorbirt. Nie habe ich an der Injectionsstelle eine Reaction gesehen und, wenn ich die Haut der Einstichstelle 24 Stunden nach der Injection mikroskopisch untersuchte, fand ich nur noch Spuren von Eisen. Ferr. sulfuric. oxydulat. lässt sich durch Hinzufügen der doppelten oder dreifachen Menge von Natr. citric. subcutan leidlich resorbirbar machen; schlecht aufgenommen wird dagegen Ferr. pep-

1) Ueber Siderosis. Bern 1877.

2) Glaevecke, Ueber die Ausscheidung und Vertheilung des Eisens im thierischen Organismus. Dissertation. Kiel 1883.

tonat., und als vollkommen unresorbirbar erwies sich Ferr. sulfuric. ammoniac.

Das in Form des citronensauren Salzes in die Circulation gebrachte Fe wird zum grössten Theile wieder ausgeschieden, und zwar in grösserer Menge durch die Nieren, in kleinerer durch die Leber, doch findet zwischen beiden ein gewisses vicariirendes Verhältniss statt. Vollkommen unbetheiligt an der Ausscheidung bleiben das Pankreas, die Magen-, Darm- und Speicheldrüsen.

Die Ausscheidung des Fe durch den Harn beginnt ungefähr 1/2 Stunde nach der Injection, dann nimmt sie allmählich mehr und mehr zu, bis sie in der 2.—4. Stunde ihren Höhepunkt erreicht und sinkt dann wieder, um mit der 25. Stunde ihr Ende zu erreichen, doch werden in den letzten 3—4 Stunden nur noch Reste ausgeschieden. Im Ganzen genommen werden ziemlich bedeutende Mengen Fe durch den Urin abgesondert, so dass derselbe auf der Höhe der Ausscheidung oft eine kaffeebraune bis tiefviolette Färbung annimmt, aus der man schon ohne chemisches Reagens auf das Vorhandensein von Fe schliessen kann. Das Fe findet sich im Urin stets in der Form eines Oxyduls, auch eines Oxydulsalzes, unabhängig davon, ob ein Ferri- oder ein Ferrosalz injicirt wurde, doch ist die injicirte Oxydationsstufe stets vorwiegend und am Anfange und Schlusse der Ausscheidung oft allein nachzuweisen. Die im Kaninchenurin reichlich vorhandenen Cylindroide nehmen, sobald der Urin eine deutliche Eisenreaction gibt auf Ferrocyankalium und Salzsäurezusatz stets eine Blaufärbung an.

Die normale Galle enthält Fe in Form eines Oxydsalzes, doch ist nach der Injection von Eisensalzen — gleichgültig, ob ein Ferri- oder Ferrosalz gewählt wurde — in der 4.—6. Stunde nach der Injection eine Vermehrung des Eisengehalts der Galle zu constatiren, zu welcher Zeit dieselbe auch Spuren von Eisenoxydul zeigt. Es ist also für die Ausscheidung durch die Galle ganz gleich, ob ein Ferro- oder ein Ferrisalz injicirt wurde, immer nur wird das Fe als Oxyd und nur in Spuren als Oxydul ausgeschieden, was mir dafür zu sprechen scheint, dass das Fe im Körper stets als Oxyd vorhanden ist, und dass im Urin nur eine Reduction desselben zu Oxydul stattfindet.

Das Blutserum und die sich bei Kaninchen stets findende freie Ascitesflüssigkeit enthielten 1—6 1/2 Stunden nach der Injection Fe sowohl als Oxyd, als auch als Oxydulsalz, ersteres vorherrschend, während der Humor aqueus nie, auch kurz nach der Injection nicht, Fe zeigte. Ich glaube, diese Thatsache als einen Beweis ansehen

zu können, dass das Eisen, nur an Albuminate gebunden, im Körper vorkommt, und dass daher der eiweissfreie Humor aqueus keins enthalten kann.

Während der Zeit der Ausscheidung durch den Urin und noch darüber hinaus — bis zu 3 Tagen nach der Injection — ist das Fe mikrochemisch in der Niere nachweisbar. Die nach der Reaction mit Schwefelammonium in der Niere enthaltenen Bilder sind sich alle ähnlich und zerfallen hauptsächlich in 2 grosse Gruppen, nämlich in die, welche der 1.—9. Stunde nach der Injection entsprechen und in die, die der späteren Zeit angehören. Meine Bilder stimmen im Wesentlichen mit denen von Kobert[1]), dessen Arbeit ich erst nach dem Druck meiner Dissertation erhielt, nach subcutanen Eiseninjectionen in den Nieren erhaltenen überein.

Alle Nieren zeigen das Gemeinsame, dass die Glomeruli stets frei von Fe sind.

Die Nieren der zweiten Gruppe zeigen das einfachere Bild, warum ich ihre Beschreibung voranschicke:

In diesen sind nur immer einzelne gewundene Harnkanälchen, besonders die nahe der Oberfläche liegenden, mit Fe erfüllt, und zwar liegt dasselbe im Lumen, in einigen Fällen in grossen Klumpen, die dies ganz verlegen, in anderen in Form gröberer und feinerer Körnchen, die hart am Rande der Epithelien, der Kuppe derselben folgend, liegen und so zusammenhängende, sehr zierliche, netzförmige Zeichnungen bilden.

Die erste Gruppe zeigt nun eine bedeutend stärkere Eisenablagerung in der Rinde und ausserdem auch im Mark.

Die gewundenen Harnkanälchen enthalten in diesen Fällen das Fe nicht nur im Lumen, sondern auch in Form feiner schwarzer Körnchen in den Epithelien selbst, doch war beides stets im vorderen Theile der Zelle nahe dem Lumen localisirt, nicht wie Quincke[2]) dies in Fällen perniciöser Anämie und nach Bluteinspritzungen sah, im hinteren Theile der Epithelien. Im Mark sind viele gerade Harnkanälchen und manchmal auch Henle'sche Schleifen mit Fe-Klumpen im Lumen vollgestopft, und einzelne zeigen eine diffuse Grünfärbung der Epithelien mit stärkster Schwarzfärbung der Kerne. Oft fand ich, dass die schwarzen eisenhaltigen Massen in den gewundenen Harnkanälchen lockerer und weiter auseinander gezogen lagen, als in den geraden. Ebenso sah ich nach der Injection von

1) Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Dieses Archiv. Bd. XVI.

2) Ueber Siderosis. II. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XXVII.

Oxydsalzen das Fe in Form feinkörniger, zierliche Netze bildender Niederschläge, während es nach der Einspritzung von Oxydulsalzen mehr in Flocken und grösseren Fetzen im Lumen lag.

Aus diesen mikroskopischen Bildern geht nun hervor, dass das Eisen nicht durch die Glomeruli, sondern durch die secretorische Thätigkeit der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen in den Nieren ausgeschieden wird, wie dies Heidenhain[1]) schon längst für indigschwefelsaures Natron nachgewiesen hat. Es ist also dieser Befund mit zu verwerthen, um die Heidenhain'sche Theorie der Harnabsonderung gegenüber der Ludwig'schen zu unterstützen.

Entsprechend dem Fe-Gehalt der Galle ist auch — ebenso lange wie in der Niere — das Fe in der Leber mikrochemisch nachzuweisen. Die mikroskopischen Bilder der verschiedenen Lebern zerfallen auch wieder in Gruppen, die den Zeitabschnitten nach der Injection entsprechen.

Anfangs — bis zu 9 Stunden nach der Injection — findet man alle Zellen diffus gefärbt und in denselben mehr oder weniger feine Körner. In der späteren Zeit sind meistens nur die Zellen der Randpartien der Leberläppchen diffus gefärbt, ohne Körnchen zu enthalten, und gegen Ende der Ausscheidung finden wir nur noch einzelne, unregelmässig in den Randbezirken liegende Zellen diffus gefärbt.

Aus diesen Bildern glaube ich mir den Ausscheidungsprocess in der Leber folgendermaassen construiren zu können:

Zunächst wird das Eisen in flüssiger Form aus dem Blutserum in die Leberzellen aufgenommen und kann sich hier, da die Eisenlösung anfangs recht concentrirt ist, mit den Eiweissstoffen der Zelle zu Eisenalbuminaten verbinden, die in Gestalt feiner Körnchen liegen bleiben. Diese sind jedoch nur vorübergehender Natur, vielleicht nur bei einem bestimmten Eisengehalt der Zelle möglich; das Eisen geht wieder in Lösung über und wird von der Zelle nach und nach immer mehr mit der Galle ausgeschieden. An der Eisenausscheidung nehmen nun nicht alle Zellen zu gleicher Zeit und in gleicher Stärke Theil, sondern einige ganz unregelmässig liegende, anatomisch durch nichts ausgezeichnete scheinen diese Function in höherem Maasse zu haben als andere.

Auf den normalen Eisengehalt der Milz und des Knochenmarks hat die subcutane Injection von Eisensalzen keinen Einfluss und so fand ich denn in diesen Organen nur immer die von Nasse[2]) und

1) Versuche über den Vorgang der Harnabsonderung. Pflüger's Arch. Bd. IX.
2) Ueber den Eisengehalt der Milz. Marburg 1873.

Quincke[1]) schon vielfach beschriebenen, rostfarbenen Pigmentschollen unabhängig von der Injection in bald grösserer bald kleinerer Anzahl.

Ebenso sind das Pankreas, die Magen-, Darm- und Speicheldrüsen, wie bereits erwähnt, an der Eisenausscheidung nicht betheiligt.

Nachdem ich mich so durch Thierversuche überzeugt hatte, dass Ferr. citric. oxydat., subcutan injicirt, reactionslos resorbirt wird und sicher in die allgemeine Circulation übergeht, machte ich subcutane Injectionen von Ferr. citric. beim Menschen. Im Ganzen habe ich bisher bei 10 Patienten ca. 250 Injectionen gemacht und die dabei gewonnenen Erfahrungen sind in Kurzem folgende:

Diese Injectionen werden am besten vertragen, wenn man sie, wie Lewin die Sublimatinjectionen, in die langen Rückenmuskeln oder in die Nates macht. Die Spritze muss stets kurz vor dem Gebrauche mit Carbolwasser desinficirt werden und die Nadel derselben gut geschärft sein. Die benutzte Lösung muss klar und nicht über einen Monat alt sein. Unter diesen Cautelen werden Injectionen vom Menschen sehr gut, auch längere Zeit hindurch, vertragen. Während der Injection und noch ca. 10 Minuten nach derselben fühlt man, wie mir die Patienten angaben und ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann, einen geringen brennenden Schmerz, dann bleibt die Stelle noch auf 24 Stunden in geringem Grade druckempfindlich, so dass man beim Betasten derselben an die voraufgegangene Injection erinnert wird. Damit ist aber dann alles vorüber und nie kommt eine Infiltration oder ein Abscess im weiteren Verlaufe zu Stande. Schon lange vor mir hat Quincke[2]) ungefähr ein Dutzend von Anämien mit subcutanen Injectionen von Ferr. citric. behandelt und gleich mir gefunden, dass diese stets gut und reactionslos vertragen wurden.

Das in jüngster Zeit von Neuss[3]) zu subcutanen Injectionen empfohlene Ferr. pyrophosphoric. cum Natr. citric. habe ich auch in einigen Fällen versucht, ohne die Ueberzeugung gewonnen zu haben, dass es vor dem Ferr. citric. irgend welche Vortheile besässe. Jedenfalls hat es diesem Salze gegenüber aber den Nachtheil, dass es in gelöstem Zustande sich nur einige Tage unzersetzt hält.

Als zu injicirende Dosis möchte ich für den Erwachsenen 0,1

---

1) Ueber Siderosis. Bern 1877.

2) Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie. Deutsch. Archiv f. klin. Medicin. 1877.

3) Ueber die Benutzung von Eisenpräparaten zu subcutanen Injectionen. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. III.

Ferr. citric., für Kinder dem entsprechend weniger, also durchschnittlich die Hälfte, festsetzen, wobei ich noch bemerken muss, dass sich mir eine 10proc. Lösung als die passendste Concentration erwies, so dass man von dieser Lösung Erwachsenen eine ganze, Kindern eine halbe Pravaz'sche Spritze voll geben kann. Bei dieser Dosis tritt im Urin eine mit Schwefelammonium direct gerade noch nachweisbare Spur von Eisen auf; bei kleineren Dosen erscheint kein Eisen im Urin, bei grösseren können Intoxicationserscheinungen auftreten.

Diese habe ich im Ganzen nach 5 Injectionen gesehen: zweimal bei einem erwachsenen Nephritiker nach einer Injection von 0,2 Ferr. citric.; zweimal bei einem 10jährigen Typhusreconvalescenten, ebenfalls nach 0,2 Ferr. citric. und einmal bei einem sehr geschwächten phthisischen Mädchen mit Amyloidniere nach 0,1 Ferr. citric. Die Symptome und der Verlauf waren immer gleich, die Patienten fühlten sich sofort nach der Injection von einem allgemeinen Unwohlsein ergriffen, das sich schliesslich — nach 20—30 Minuten — zum Erbrechen steigerte, worauf sie sich wieder wohler fühlten und nur noch über eine einige Stunden andauernde Mattigkeit klagten. Einmal, bei dem 10jährigen Knaben, schlossen sich einige profuse Durchfälle daran, die aber auch bald ohne Behandlung sistirten. Irgend welche ernste Folgen haben diese Erscheinungen nie gehabt, doch sind sie, glaube ich, recht geeignet, um zu zeigen, wie sicher das Fe subcutan resorbirt wird.

Die mit dieser Behandlungsweise erzielten therapeutischen Resultate waren zufriedenstellend. Besonders deutlich traten sie in 2 Fällen hervor, von denen der erste ein hochgradig chlorotisches Mädchen betraf, die ausschliesslich mit diesen Injectionen behandelt wurde. Bei dieser war der Hämoglobingehalt des Blutes, der bei der Aufnahme 38 pCt. des Normalen betrug, nach 54 Injectionen auf 82 pCt. gestiegen, war also nahezu normal geworden. Gleichzeitig hatte das Körpergewicht 8 Kilo zugenommen, die seit 3/4 Jahren cessirenden Menses waren wieder eingetreten und ein accidentelles Blasen an der Pulmonalis war verschwunden. Im zweiten Falle handelte es sich um eine hochgradige secundäre Anämie nach wiederholten schweren Magenblutungen. Der betreffende Patient lag mit starken Oedemen, bedeutendem Ascites und kleinem Pulse ziemlich hoffnungslos da, als schon nach wenigen Injectionen eine auffallende Diurese eintrat, die zum vollkommenen Verschwinden aller Oedeme führte, woran sich dann eine allgemeine Reconvalescenz anschloss.

Zweimal wurden diese Injectionen bei chronischer Nephritis

gemacht, um den Eiweissgehalt des Urins zu verringern. Da von Alters her die Metallsalze, besonders Plumb. acetic., zu diesem Zwecke empfohlen worden sind, liess sich erwarten, dass Ferr. acetic., welches subcutan gegeben, grösstentheils durch den Urin wieder ausgeschieden wird, besonders günstig wirke. Der Umstand, dass Kobert[1]) bei chronischer Eisenintoxication gerade Nephriten entstehen sah, scheint mir nicht absolut hiergegen zu sprechen, denn wir verwenden gegen Krankheiten doch häufig Heilmittel, die in grösserer Dosis gegeben, gerade diese Krankheit hervorrufen, z. B. Ol. terebinthin. und Copaivabalsam bei Nephritis und Cystitis, und Coffein bei Hemicranie. Thatsächlich hat denn auch Kobert bei seinen chronischen Intoxicationen den Thieren, pro dosi auf das Kilo berechnet, 5mal soviel gegeben, als ich beim Menschen empfohlen habe. Dem entsprechend habe ich nach den Injectionen auch niemals Erscheinungen einer Nephritis gesehen, wobei ich jedoch bemerken muss, dass ich den Urin der Kranken nicht nach jeder Injection auf Eiweiss geprüft habe, da mir die Arbeit von Kobert damals noch nicht bekannt war.

Meinen therapeutischen Erwartungen hat die Praxis bisher aber nicht entsprochen, denn in den beiden Fällen war das Ferr. citric. bei Nephritis vollkommen wirkungslos.

Wenn ich nun am Schluss auch die grossen Mängel der subcutanen Eiseninjectionen nicht verkenne, so glaube ich doch, dass dieselben in einzelnen verzweifelten Fällen von Anämie, wo das Eisen vom Magen aus nicht vertragen wird, von Nutzen sein können, weshalb ich sie für diese Fälle vorwiegend empfehlen möchte.

---

1) Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Dieses Archiv. Bd. XVI.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Fig. 1.



13. Tag.

Fig. 2.



23. Tag.

Fig. 3.



27. Tag.

Fig. 4.



28. Tag.

Fig. 5.



30. Tag.

Fig. 6.



32. Tag.

Fig. 7.



6 Tag.

F. C. W. Vogel





Fig. 3.



Klebs, Tuberculose.

Fig. 3.



a.

ın.

Fig. I.

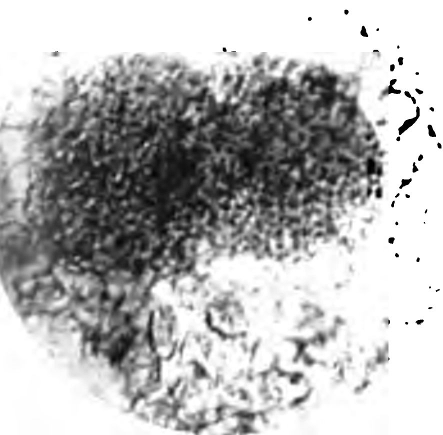


Fig. II.

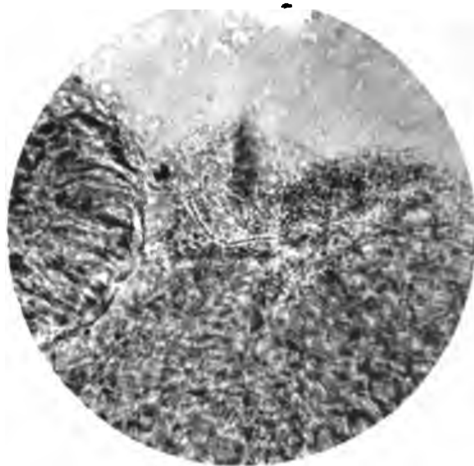


Fig. III.



Fig. IV.



Letzerich, Typhus abdom.

Mikrophotogramme von Thelen in Hagen.

Fig. 1



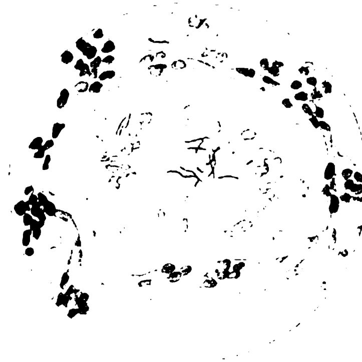
Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4.



Veraguth, Inhalations Tuberculose.

E. C. W. Vogel

Fig. 1.

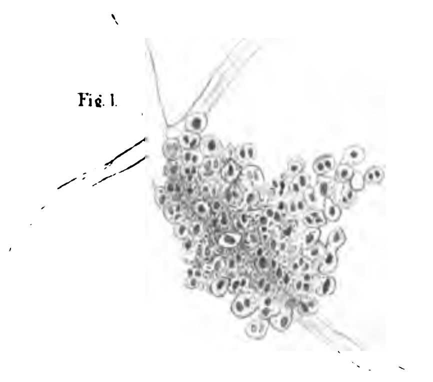


Fig. 2.

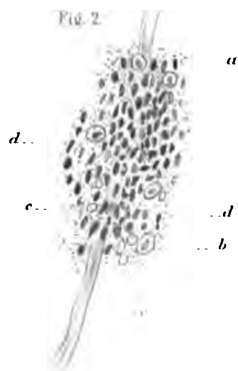


Fig. 3.

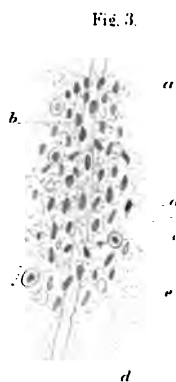


Fig. 5.

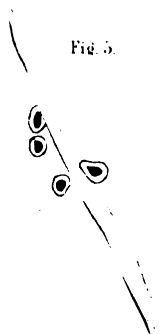


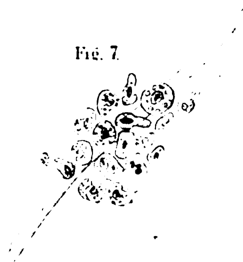
Fig. 4.



Fig. 6.



Fig. 7.



Hlava, Histogenese des Fibrins.

F. C. W. Vogel

